

DAS MAMMAKARZINOM BEIM MANN

- Eine literarische Übersicht -

Hans-Gerhard Steger

1970

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548315_0010

Aus der medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern
der Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Karl

DAS MAMMAKARZINOM BEIM MANN

- Eine literarische Übersicht -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Hans-Gerhard Steger

aus

Planegg

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. J. Karl

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 1. 1978



Das Buch ist dem Herrn ...
... gewidmet.

Einleitung	1
I. Kapitel	10
1. Abschnitt	10
2. Abschnitt	15
3. Abschnitt	20
4. Abschnitt	25
5. Abschnitt	30
6. Abschnitt	35
7. Abschnitt	40
8. Abschnitt	45
9. Abschnitt	50
10. Abschnitt	55
11. Abschnitt	60
12. Abschnitt	65
13. Abschnitt	70
14. Abschnitt	75
15. Abschnitt	80
16. Abschnitt	85
17. Abschnitt	90
18. Abschnitt	95
19. Abschnitt	100
20. Abschnitt	105
21. Abschnitt	110
22. Abschnitt	115
23. Abschnitt	120
24. Abschnitt	125
25. Abschnitt	130
26. Abschnitt	135
27. Abschnitt	140
28. Abschnitt	145
29. Abschnitt	150
30. Abschnitt	155
31. Abschnitt	160
32. Abschnitt	165
33. Abschnitt	170
34. Abschnitt	175
35. Abschnitt	180
36. Abschnitt	185
37. Abschnitt	190
38. Abschnitt	195
39. Abschnitt	200
40. Abschnitt	205
41. Abschnitt	210
42. Abschnitt	215
43. Abschnitt	220
44. Abschnitt	225
45. Abschnitt	230
46. Abschnitt	235
47. Abschnitt	240
48. Abschnitt	245
49. Abschnitt	250
50. Abschnitt	255
51. Abschnitt	260
52. Abschnitt	265
53. Abschnitt	270
54. Abschnitt	275
55. Abschnitt	280
56. Abschnitt	285
57. Abschnitt	290
58. Abschnitt	295
59. Abschnitt	300
60. Abschnitt	305
61. Abschnitt	310
62. Abschnitt	315
63. Abschnitt	320
64. Abschnitt	325
65. Abschnitt	330
66. Abschnitt	335
67. Abschnitt	340
68. Abschnitt	345
69. Abschnitt	350
70. Abschnitt	355
71. Abschnitt	360
72. Abschnitt	365
73. Abschnitt	370
74. Abschnitt	375
75. Abschnitt	380
76. Abschnitt	385
77. Abschnitt	390
78. Abschnitt	395
79. Abschnitt	400
80. Abschnitt	405
81. Abschnitt	410
82. Abschnitt	415
83. Abschnitt	420
84. Abschnitt	425
85. Abschnitt	430
86. Abschnitt	435
87. Abschnitt	440
88. Abschnitt	445
89. Abschnitt	450
90. Abschnitt	455
91. Abschnitt	460
92. Abschnitt	465
93. Abschnitt	470
94. Abschnitt	475
95. Abschnitt	480
96. Abschnitt	485
97. Abschnitt	490
98. Abschnitt	495
99. Abschnitt	500
100. Abschnitt	505

Das Mammakarzinom beim Mann

- Inhaltsverzeichnis -

Einleitung	9
I. Epidemiologie	10
1. Häufigkeit	10
2. Geographische Verteilung	11
3. Epidemiologische Studien	12
4. Altersverteilung	13
II. Klinisches Bild	17
1. Stadieneinteilung	17
2. Anamnesedauer	18
3. Symptome und Zeichen	20
4. Untersuchung und Befund	27
a) Inspektion	27
b) Palpation	29
c) Radiologische Methoden der Diagnostik	30
d) Laboruntersuchungen	32
e) Histologie	42
5. Differentialdiagnose	46
III. Ätiologie	50
1. Genetische Faktoren	50
2. Mammakarzinom und weitere Primärtumoren bei denselben Patienten	52
3. Mammakarzinom und nicht tumoröse Erkrankungen	54
4. Hormonale Faktoren	56
5. Die Gynäkomastie und ihre Beziehung zum Mammakarzinom	69
6. Das Klinefelter-Syndrom und seine Beziehung zum Mammakarzinom	71
7. Bestrahlung und Mammakarzinom	76

8. Sonstige ätiologische Faktoren	76
IV. Pathogenese	77
1. Das Wachstum des Primärtumors in der Brust	77
2. Regionale Ausbreitung	78
3. Stadium der Generalisation	79
V. Therapie	79
1. Mastektomie	81
2. Bestrahlung	82
3. Orchiektomie	84
4. Adrenalektomie	86
5. Hypophysektomie	87
6. Hormontherapie	87
7. Zytostatikatherapie	89
8. Therapiefolge bei weit fortgeschrittenem Mamma- karzinom	91
VI. Überlebensrate und Prognose	91
1. Beziehung zwischen Anamnesedauer und Überlebenszeit	91
2. Beziehung zwischen klinischem Stadium und Überlebenszeit	92
3. Die Therapie des Mammakarzinoms und ihre Beziehung zur Überlebenszeit	93
4. Beziehung zwischen Alter und Überlebenszeit	95
5. Beziehung zwischen histologischem Typ und Überlebenszeit	96
6. Todesursachen	97
VII. Diskussion	98
VIII. Zusammenfassung	112
IX. Fall-Zusammenstellung	115
X. Literaturverzeichnis	166

Das Mammakarzinom beim Mann wurde noch um die Jahrhundertwende als medizinische Rarität angesehen, zumal bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts nur wenige Einzelbeobachtungen beschrieben worden waren.

Die früheste stammt von Franciscus Arcaeus(1493-1573), weitere von Paré, Fabricius Hildanus, Bartholinus, Morgagni und Heister aus dem 16., 17. und 18. Jahrhundert. Die ersten zusammenfassenden Studien gehen auf Velpeau(1854), Horteloup(1872), Winiwarter(1878), Groß(1880), Poirier(1883) und Schuchardt(1884) zurück.

Das wissenschaftliche Interesse an der Krankheit begann in dem Moment zu wachsen, als 1932 Lacassagne(60) durch Verfütterung von täglich 300 I. E. Östrogen an jugendliche kastrierte Mäuse bei männlichen und weiblichen Versuchstieren in gleicher Häufigkeit Brustkrebs auslöste. Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der Hormonanalysen fehlt es jedoch in den meisten Fällen bis heute an hormonellen Untersuchungen. Das gleiche trifft für die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts zu.

Dies wäre um so wichtiger, als einige Autoren(46, 54, 74, 91) ein gehäuftes Auftreten von Brustkrebs bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom konstatieren. Im Rahmen der literarischen Fragestellungen schien es wichtig zu klären, ob es sich dabei um Zufallsbefunde handelt oder ob eine Korrelation besteht. In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage, ob sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß die bei Klinefelter-Syndrom und nach Östrogenbehandlung auftretende Gynäkomastie eine Präkanzerose darstellt. Es soll beurteilt werden, ob durch unphysiologisch hohe Dosen Östrogen zur Behandlung eines Prostatakarzinoms ein Mammakarzinom erzeugt wird. Deutet der Erfolg der Orchiektomie bei weit fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom auf

das Unterhaltenwerden des Tumorwachstums durch Androgene hin? Handelt es sich mithin um eine hormonabhängige Geschwulst? Gibt es Parallelen zum viel häufigeren Mammakarzinom bei der Frau? Warum vergeht bei Männern eine längere Zeitspanne, bis sie behandelt werden? Ergibt sich dadurch eine schlechtere Prognose? Unter welchen Voraussetzungen bietet sich die Chance, die Fünf-Jahres-Überlebenszeit prozentual zu erhöhen? Welchen Beitrag leistet die Frühdiagnose dazu? Können anhand der Histologie zuverlässige Aussagen über die Prognose gemacht werden? Welcher Therapie ist bei den einzelnen Erscheinungsbildern der Vorzug zu geben? Diese Fragen einer Klärung näher zu bringen dient die folgende Auswertung von 110 Fällen, die in den Jahren 1955-1977 beschrieben wurden(s. a. Anhang: Fall-Zusammenstellung!).

I. Epidemiologie

1. Häufigkeit

Nach Angaben der meisten Autoren macht das Mammakarzinom nur 0,38 bis 1,5%, im Durchschnitt 0,7%, aller bösartigen Geschwülste beim Mann aus(bei der Frau sind es dagegen immerhin etwa 15%(22)). Von allen Karzinomen der Brust entfallen - je nach Autor - auf die Mamma des Mannes zwischen 0,9%(73) und 2,76%(71), im Schnitt sind es 1,54%(43). Die jährliche Morbidität oder Erkrankungsrate beträgt in den USA 0,4 bis 1,1 pro 100 000; aus der Bundesrepublik Deutschland liegen hierzu keine Zahlen vor. Die Mortalität beträgt in der Bundesrepublik Deutschland 0,21/100 000(94).

2. Geographische Verteilung

Gibt man im Vergleich zu Deutschland die Mortalität in den Vereinigten Staaten von Amerika an, so stößt man auf zwei verschiedene Werte: Für Weiße beträgt sie 0,25/100 000, für "nicht Weiße" 0,35/100 000(95). Interessant sind auch die entsprechenden Zahlen für Japan und Finnland, die beiden Länder mit der niedrigsten Todesrate an männlichem Mammakarzinom. Sie lauten 0,07 bzw. 0,04/100 000(95).

Hieraus wird deutlich, daß die verschiedenen Rassen in verschiedenem Ausmaß betroffen sind. Das gilt selbstverständlich nicht nur für die Mortalität, sondern auch für die Morbidität und daher auch für die relative Häufigkeit des männlichen Mammakarzinoms unter allen bösartigen Geschwülsten der Brust. Die relative Häufigkeit des Mammakarzinoms des Mannes ist, wie Sinner(96) in einer vergleichenden Statistik darlegt, in tropischen und subtropischen Ländern deutlich höher als in unseren Breiten und liegt für Afrika bei 10% gegenüber 1,28% bzw. 1,52% in Europa und Nordamerika. Den höheren Prozentsatz von 3,4 in Ägypten führten El-Gazayerli et al.(32) auf einen mutmaßlichen Hyperöstrogenismus zurück, bedingt durch Leberfibrose infolge der dort häufigen Bilharziose. El-Gazayerli fand bei sieben von acht männlichen Mammakarzinompatienten eine Bilharziose der Leber. Er führte jedoch ins Feld, daß in einem Land, in dem zwischen 30 und 70% der Bevölkerung von parasitären Infektionen befallen sind, sieben Fälle wenig aussagen. Es fällt außerdem auf, daß der Hyperöstrogenismus nicht durch entsprechende Hormonbefunde nachgewiesen wurde.

3. Epidemiologische Studien

Es gibt zwei große epidemiologische Studien zum Mammakarzinom des Mannes aus den USA, die sich allerdings gegenseitig weder ergänzen noch bestätigen. Die eine Arbeit(95) stammt aus dem Jahr 1963 und befaßt sich mit 120 Patienten vorwiegend der mittleren Ostküstenregion im Zeitraum von 1955 bis 1962. Den noch lebenden 53 Patienten unter ihnen wurden zwei Kontrollgruppen mit Personen vergleichbaren Alters(± 5 Jahre) gegenübergestellt: Die eine bestand aus Kranken mit Gynäkomastie, da möglicherweise eine Beziehung zum Mammakarzinom besteht, die andere aus Patienten mit einer malignen Geschwulst des Kolon, eine Krankheit, die nach Meinung der Autoren keine Beziehung zum endokrinen System zu haben scheint. Für alle Altersgruppen bis zu 80 Jahren ergab sich eine leicht erhöhte Mortalitätsrate der "nicht weißen" gegenüber der weißen Bevölkerung (Bei Frauen mit Mammakarzinom ist das Gegenteil der Fall.). Lediglich in der Altersgruppe der über Achtzigjährigen ist die Mortalitätsrate der Weißen höher. Männer mit Mammakarzinom hatten häufiger Orchitis in der Anamnese (viermal unter 53 Patienten) als die Personen der beiden Kontrollgruppen, bei denen diese Krankheit in keinem Fall aufgetreten war. Gutartige Brusterkrankungen waren in der Anamnese von vier Mammakarzinomträgern nachweisbar, hingegen bei keinem der Patienten mit bösartigen Kolontumoren. Zwischen den drei Gruppen gab es keine Differenz bezüglich der Inzidenz von sonstigen Krebserkrankungen, Diabetes, Schilddrüsen-und Leberkrankheiten. Untersucht wurden auch die Beziehungen zu den Blutgruppen, zur Größe und zum Körpergewicht. Alle diese Parameter ergaben keine

signifikante Differenz zwischen den drei Gruppen.

Die zweite große epidemiologische Studie, datiert 1967, enthält die Aufzeichnungen von 190 Fällen von männlichem Mammakarzinom aus den Krankenhäusern der Veteran's Administration von 1958 bis 1963(56). Auch hier wurden zwei Kontrollgruppen gebildet, die eine mit nicht an malignen Tumoren, sondern anderweitig erkrankten Personen, die das gleiche Alter und den gleichen Wohnsitz hatten. Die andere Kontrollgruppe umfaßte Patienten mit Karzinom der Blase oder der Niere. Sie waren hinsichtlich der chirurgischen und medizinischen Behandlung vergleichbar.

Es konnte keine Korrelation zwischen der Rasse, der Konfession(Katholiken, Protestanten, Juden), dem Wohnsitz, dem Familienstatus (unverheiratet, verheiratet, verwitwet, geschieden) und dem Beruf einerseits sowie dem Karzinom der männlichen Brust andererseits ermittelt werden. Im übrigen lassen sich nach Meinung Keller's(56) frühere epidemiologische Studien wegen der uneinheitlichen Auswahl und Behandlung nicht zum Vergleich heranziehen; der Autor glaubt diese Mängel dadurch überwunden zu haben, daß er nur Patienten der Veteran's Administration berücksichtigt und Kontrollgruppen bildet.

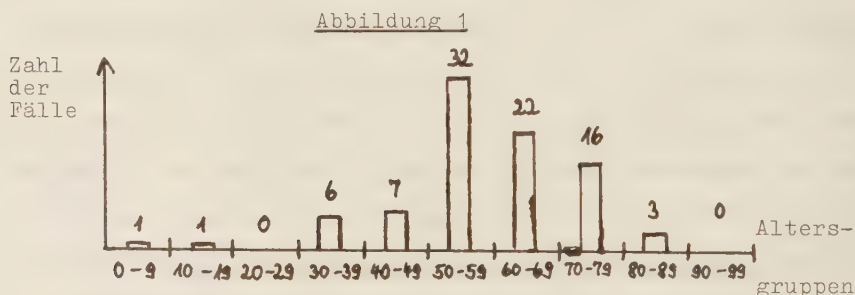
4. Altersverteilung

Die Literatur zeigt, daß das männliche Mammakarzinom in jedem Lebensalter vorkommen kann. Corwin(20) erwähnt einen 92-jährigen Patienten, Hartmann berichtet über ein Adenokarzinom bei einem sechsjährigen Buben(47, F 2), das bereits eine Metastase in einem axillaren Lymphknoten verursacht hatte.

Es liegt nahe, daß die hier aufgeführten Beispiele keines-

wegs ein typisches Erkrankungsalter markieren, sondern Extremwerte. Denn auch wenn beim Mann prinzipiell in jedem Lebensabschnitt ein Mammakarzinom auftreten kann, ist es doch in einigen Dekaden sehr selten, in anderen hingegen relativ häufig. Am meisten scheinen Männer zwischen 60 und 70 Jahren befallen zu sein, also in der siebten Dekade. Darauf deuten die Angaben bei Peltokallio(81), Greening(38), Norris(77) und Robinson(84). Bei Sinner(97) entfallen auf diesen Zeitraum 33,3% der Patienten, bei Treves(109) sogar 47,6%.

Von 83 der 110 ausgewerteten Fälle liegen Angaben über das Alter bei der Erstuntersuchung vor. Unter den 88 Patienten ist die Altersgruppe der 50-59-jährigen mit 32 Personen oder 36,4% am stärksten vertreten. Weitere Aufschlüsse gibt die Abbildung 1.



Zahl der Fälle in den einzelnen Altersgruppen, ermittelt an 88 Patienten

Von dem Lebensalter mit der höchsten Inzidenz ist das Durchschnittsalter der männlichen Mammakarzinompatienten bei Behandlungsbeginn abzugrenzen. Es ist in den meisten zusammenfassenden Studien angegeben und schwankt nicht unbeträchtlich. Den niedrigsten Wert melden El-Gazayerli et al.(32) aus

Ägypten, nämlich 41 Jahre, den höchsten Donegan et al.(31) aus den USA: 71,2 Jahre. Das von Crichlow(22) errechnete Durchschnittsalter von 1888 Männern mit Mammakarzinom, über die in 27 Serien zwischen 1927 und 1972 berichtet wird, beträgt 59,6 Jahre.

Häufig wird behauptet, daß die Patienten mit jüngerem Lebensalter in letzter Zeit seltener geworden seien(50). Diese Beobachtung läßt sich möglicherweise mit der gestiegenen Lebenserwartung und als Folge davon mit dem relativen Überwiegen älterer Jahrgänge erklären. Tatsächlich fällt in den letzten zehn Jahren eine Häufung von Angaben über ein Durchschnittsalter von 65 und mehr bei Behandlungsbeginn auf. Dies soll anhand von Tabelle 1 verdeutlicht werden, welche das Durchschnittsalter aus acht Serien der Jahre 1927 bis 1965 19 Ergebnissen der Jahre 1966 bis 1975 gegenüberstellt.

Tabelle 1

Vergleich von 8 Fallserien der Jahre 1927 bis 1965 mit 19 Fallserien der Jahre 1966 bis 1975 hinsichtlich des Durchschnittsalters der männlichen Mammakarzinompatienten bei Beginn der Behandlung (nach Crichlow(22), unter Berücksichtigung der Beiträge 18, 19, 20, 23, 38, 50, 51, 53, 64, 73, 81, 101, 115).

Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn	Zahl der Serien in den Jahren	
	1927-1965	1966-1975
40-44	1	0
45-49	0	1
50-54	2	0
55-59	0	2
60-64	5	9
65-69	0	5
70-74	0	2

Zum Vergleich sei hier das bei 88 der 110 ausgewerteten Fälle ermittelte Durchschnittsalter aufgeführt. Es beträgt 58,8 Jahre, kommt also dem Ergebnis Crichlow's von 1888 Patienten ziemlich nahe. Schlüsselt man die 88 Fälle mit Altersangabe weiter auf, so entfallen 42 davon auf die Jahre 1955 bis 1965, wobei sich in dieser Gruppe ein Durchschnittsalter von 60,4 Jahren errechnet, bei den 46 Patienten der Jahre 1966 bis 1976 hingegen 57,8 Jahre. Das Durchschnittsalter ist also im letzten Jahrzehnt gesunken (Dabei ist zu berücksichtigen, daß die 22 Patienten ohne Altersangabe das Bild durchaus verändern könnten.).

Dies steht im Gegensatz zu der Beobachtung vieler Autoren vom steigenden Durchschnittsalter in jüngster Zeit. Lediglich Panettiere(80) bringt gegen diese Auffassung Argumente. Er leitet sie aus folgenden Faktoren ab: 1. Eine große Zahl der veröffentlichten Fälle würde einige Jahrzehnte zurückreichen, als die Patienten medizinische Betreuung erst in einem späten Stadium ihrer Krankheit fanden und 2. Die Mehrzahl der Fälle sei stark selektiert, da die Berichte von größeren medizinischen Zentren stammten, wohin die Patienten u. U. erst nach Jahren der Krankheit überwiesen würden. Diese Meinung wird jedoch offenbar nicht allgemein geteilt. Das niedrige Durchschnittsalter von 49 Jahren sticht bei Panettiere hervor, zumal er behauptet, daß jeder der 16 Patienten mit der Diagnose Mammakarzinom, der zwischen 1957 und 1972 in einem Krankenhaus der amerikanischen Luftwaffe behandelt wurde, in die Studie Aufnahme fand.

II. Klinisches Bild

1. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Sinner(96) - in Anlehnung an die internationale Klassifizierung nach dem TNM-System - bildet die Grundlage der klinischen Bewertung des männlichen Mammakarzinoms durch die meisten Autoren; sie wird daher auch in dieser Arbeit verwendet.

Scheike's Studie(93) mit 257 Fällen aus Dänemark ergab einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Stadium und der Dauer der Symptome. 58% der Patienten im klinischen Stadium I hatten eine Anamnese von sechs Monaten oder weniger gegenüber nur 25% der Patienten im Stadium III und 27% im Stadium IV. Entsprechend wiesen nur 14% der Personen des klinischen Stadiums I eine Symptomedauer von zwei Jahren oder mehr auf, hingegen 37% der Kranken im Stadium III und 31% im Stadium IV.

Ein vergleichbares Bild gewinnt man aus der vorliegenden Arbeit in der Tabelle 2, wenn man die 58 ermittelbaren Daten für die Anamnesedauer der 110 Fälle den klinischen Stadien zuordnet.

Tabelle 2

Zuordnung der Anamnesedauer von 58 Patienten zum jeweiligen klinischen Stadium

Klinisches Stadium	Dauer der Anamnese in Monaten							Zahl der Fälle
	0-3	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	über 37	
I	10	4	1	0	2	0	0	17
II	4	3	1	5	3	1	0	17
III	5	1	3	2	3	1	2	17
IV	1	0	1	1	2	0	2	7
	insgesamt							58

Auch hieraus ergibt sich, daß der überwiegende Anteil der Patienten im klinischen Stadium I eine Dauer der Symptome bis zum Behandlungsbeginn von einem halben Jahr oder weniger aufweist, während das im Stadium III nur bei etwa einem Drittel und im Stadium IV nur bei einem Siebtel vorkommt. Im Stadium II bietet sich ein weniger einheitliches Bild; immerhin beträgt hier in gut einem Drittel der Fälle die Anamnese weniger als sechs Monate. Eine Dauer der Symptome von mehr als zwei Jahren kommt bei Patienten im Stadium II und III je einmal vor, eine längere Zeitspanne als drei Jahre zeigen je zwei Fälle im Stadium III und IV, wobei letztere sogar fast ein Drittel dieser Gruppe repräsentieren.

2. Anamnesedauer

Etwas häufiger als über die Stadieneinteilung findet man in der Literatur Angaben über die Dauer der Anamnese; damit ist der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Beginn der Behandlung gemeint. Als Extremwert wird eine Spanne von 44 Jahren präsentiert(107); ebenso kommt es vor, daß eine Masse in der Brust - ohne Beschwerden verursacht zu haben - bei einer Routineuntersuchung entdeckt und sofort entfernt wird(96, F 26). Unter den vorliegenden 110 Fällen wurde 71mal die Anamnesedauer erwähnt. Sie beträgt im Durchschnitt 15,3 Monate. Nach Crichlow(22) dauerte die Anamnese von 1228 Patienten aus 22 Serien durchschnittlich 18 Monate, erniedrigte sich aber bei 587 Personen der letzten 24 Jahre auf 10,6 Monate.

Wiederholt wird von Autoren darauf hingewiesen, daß eine kurze Anamnese nicht ohne weiteres die Gewähr für eine gute

Prognose bietet(23, 43). Hingegen sehen Cortese et al.(19) einen Zusammenhang zwischen der Ausbreitung der Geschwulst, mithin der Prognose einerseits und der Länge der Anamnese andererseits: Die durchschnittliche Dauer der Symptome betrug bei lokal begrenzter Krankheit 6,4 Monate, bei Metastasierung in die regionalen Lymphknoten 18,5 Monate und bei Fernmetastasierung 44 Monate. Diese Beobachtung wird von Scheike geteilt (93): Danach hatten von 54 Patienten mit einem an das darunterliegende Gewebe fixierten Tumor nur 17% eine Dauer der Symptome von weniger als sechs Monaten im Vergleich zu 44% der 191 Patienten ohne Tumorfizierung an tiefere Schichten der Brustwand. In derselben Studie ist auch eine Verlängerung der Anamnesedauer während der letzten Zeit bemerkenswert: Zwischen 1943 und 1957 betrug sie 6 Monate, zwischen 1958 und 1972 dagegen 7,5 Monate im Durchschnitt - eine Beobachtung, die allein dasteht, auf Grund der großen Zahl von 245 Fällen jedoch erwähnenswert erscheint.

Scheike(93) stellte fest, daß die Diagnose "männliches Mammakarzinom" bei 56% der Patienten innerhalb eines Jahres gestellt wurde und bei 73% innerhalb von zwei Jahren.

Diese Ergebnisse verglich er mit Werten, die andere Autoren bei Frauen fanden. Bloom und Haagensen errechneten, daß die Diagnose "Mammakarzinom" bei 82% bzw. 90,2% der Frauen innerhalb eines Jahres und bei 91% bzw. 94,5% der Frauen innerhalb zweier Jahre feststand. Ein derart offenkundiger Unterschied wird von vielen Verfassern auf psychologische Faktoren zurückgeführt: Es fehle den Männern an einem "Brustbewußtsein"(93). Classen(15) erwähnt zwei Patienten, die nur deshalb Verdacht

schöpften, weil ihre Frauen jeweils Karzinom und Ablatio der Mamma durchgemacht hatten. In der Tat scheint die geringe Aufmerksamkeit auf die männliche Brust nicht verwunderlich. Die dünne Schicht des rudimentären Drüsenkörpers, vorwiegend Bindegewebe, setzt dem infiltrierenden Wachstum bis zum Eindringen ins Nachbargewebe wenig Widerstand entgegen; auch die Ausbreitung in die Pektoralismuskulatur, zur vorderen Thoraxwand und in die regionalen Lymphknoten kann rasch vor sich gehen. Obwohl während dieses Prozesses Symptome auftreten, werden sie häufig nicht registriert oder bagatellisiert oder vom Untersucher nicht erkannt. Coley et al.(17) berichten über einen Patienten, der sechs Monate lang wegen einer "Hautinfektion" mit Antibiotika behandelt wurde. Bartel(5) beschreibt den Fall eines Patienten, der ein halbes Jahr lang Zinksalbe wegen einer kleinen nässenden "Stelle" verschrieben bekam. Die Feststellung von Greening et al.(38), wonach zwischen der ersten Vorstellung beim Arzt und der Überweisung in ein Krankenhaus im Durchschnitt drei Monate verstreichen, läßt es offen, ob die Ursache beim Patienten, beim behandelnden Gesundheitswesen oder bei beiden zu suchen ist.

3. Symptome und Zeichen

Innerhalb der Erstsymptome soll das Augenmerk zunächst den Frühsymptomen gelten. Hierzu zählt die Brustdrüsensekretion, die physiologischerweise nicht zustande kommt (mangels hormonaler Stimulation) und daher von pathognomonischer Bedeutung ist. Sinner(22) charakterisierte die Brustdrüsensekretion als Frühsymptom, da bei den Fällen mit Sekretion aus der Brustwarze im Durchschnitt 3,3 Monate bis zur Diagnosestellung vergin-

gen, bei Schmerzen, Juckreiz und Druckempfindlichkeit der Brust (ohne Sekretion) hingegen acht Monate mehr. Wichtige Daten über die Brustdrüsensekretion bei 577 Männern mit gutartigen Brusttumoren im Vergleich zu 131 Männern mit Mammakarzinomen stellten Treves et al.(108) zusammen. In der ersten Gruppe wurde "nipple discharge" in 2,1% der Fälle beobachtet, in der zweiten dagegen in 13,7%.

Auch die Beschaffenheit des Brustdrüsensekrets gibt gewisse Hinweise, ob es sich eher um eine gutartige oder um eine bösartige Geschwulst handelt:

1. Ein blutiges Sekret deutete bei 75% der Patienten auf einen bösartigen Tumor, bei nur 25% dagegen auf eine benigne Brusterkrankung.
2. Ein rein seröses Sekret fand sich zu zwei Dritteln bei Patienten mit einer gutartigen Krankheit der Brust, etwa zu einem Drittel bei Männern mit Mammakarzinom.
3. Milchsekretion stellten die Autoren überwiegend bei gutartigen Erkrankungen fest.
4. Ein gemischtes Sekret, z. B. blutig und serös oder blutig und purulent, fand sich ausschließlich bei Mammakarzinompatienten.
5. Ein rein oder gemischt blutiges Sekret beobachteten die Verfasser in neun von zehn Fällen von papillomatösem, d. h. nicht infiltrierendem Karzinom oder Papillom, das mit malignen Brustläsionen verbunden war. Für diesen Typ handelt es sich also um eine Art Leitsymptom, wenngleich blutiger Ausfluß keineswegs nur hier, sondern zweimal häufiger bei intraduktalem infiltrierendem Karzinom vorkommt(51). Nach

Crichlow(22) ist blutige Sekretion prozentual bei Männern (1888 Fälle aus der Weltliteratur) dreimal so häufig mit einem Mammakarzinom verbunden wie bei Frauen.

Bei einer Reihe von Patienten führt eine Zunahme des Tumors und damit eine Vergrößerung der Brust zur Konsultation eines Arztes(96). Häufiger scheint sich jedoch ein Mammakarzinom in einer lästigen, mehr oder weniger vagen Empfindung zu äußern, so z. B. in Stechen der Brustwarze oder Interkostalschmerzen (3), also in z. T. unspezifischen oder vieldeutigen Symptomen.

Mit den Frühsymptomen sind oftmals die Initialsymptome bei der Diagnosestellung identisch. In Anlehnung an zahlreiche Autoren wird in der Tabelle 3 ein Überblick über die Initialsymptome von 70 der 110 Patienten gegeben(s. a. Anhang: Fall-Zusammenstellung!).

Tabelle 3

Häufigkeit der Initialsymptome bei 70 Patienten

Symptom	Zahl der Patienten	%
Knoten in der Brust	68	97,2
Schmerzen der Brust	4	5,7
Ulzeration der Brust	15	21,4
Einziehung der Mamille	9	12,8
Verwachsung mit der Umgebung	6	8,6
axillare Lymphknoten tastbar	35	50,0
Zeichen von Fernmetastasen	16	22,8
blutige Sekretion	3	4,3
seröse Sekretion	2	2,9

Ein Knoten, eine tastbare Masse in der Brust, ist das mit Abstand häufigste Symptom. Stephenson(101) fand es bei 100% seiner Patienten, die meisten Verfasser beziffern es auf Wer-

te zwischen 80 und 90%, lediglich Donegan(31) gibt nur 59% an. Die Bedeutung dieses Symptoms für die Diagnose steht außer Zweifel.

In der Brust lokalisierter Schmerz wird nur sehr selten angegeben, vor allem wenn Primärtumoren die Organgrenzen noch nicht überschritten haben und noch keine Metastasen gesetzt haben. Ist der Brusttumor jedoch bereits metastasiert, vorwiegend in die Knochen, berichten Autoren häufiger über Schmerzen (52, F 97). Die Ausdehnung der Beschwerden reicht von lokalisiertem Schmerz, beispielsweise des Femur, bis hin zu generalisierten Knochenschmerzen. Der Schmerz läßt sich, da er überwiegend bei Patienten im klinischen Stadium IV angegeben wird, als Spätsymptom charakterisieren. Dies wird auch dadurch hervorgehoben, daß er, wenn er auf die Brust beschränkt ist, stets mit einer Ulzeration der darüberliegenden Haut verbunden ist (23).

Eine Ulzeration der Haut der Areola mammae, der angrenzenden Haut oder der Brustwarze gehört - wie der Schmerz - eher zu den Spätsymptomen und wird daher bei der Aufnahme in ein Krankenhaus häufiger gesehen als etwa bei der Diagnosestellung außerhalb einer Klinik. Aus diesem Grund differenziert Scheike (93) zwischen Initialsymptomen und Symptomen bei der Krankenhausaufnahme und gibt die Häufigkeit der Ulzeration mit 3% bzw. 27% an. Die Angaben über die Häufigkeit einer geschwürigen Veränderung schwanken in der Literatur zwischen 3% und 40% (20).

Scheike's(93) Beweisführung für den Charakter der Ulzeration als Spätsymptom geht von der Beziehung zwischen Tumorgröße

und Häufigkeit von Ulzeration aus: Sie stieg signifikant mit der zunehmenden Größe der Geschwulst. Da zugleich auch eine Korrelation zwischen der Größe des Tumors und der Dauer der Symptome besteht, folgt daraus, daß die Häufigkeit der Ulzeration mit der Dauer der Symptome zunimmt und geschwürige Veränderungen somit als Spätsymptome einzustufen sind. Die Tabelle 4 soll diese Beweisführung belegen.

Tabelle 4

Ulzerierte Tumoren in Beziehung zur Tumorgroße
(nach Scheike(93)) von 239 Fällen

Tumor- größe	Zahl der Patienten	davon Zahl der Patienten mit ulzerierten Tumoren	%
< 2 cm	58	6	10
2-3 cm	64	12	19
3-4 cm	51	17	33
4-5 cm	27	7	26
> 5 cm	39	23	59
Summe	239	65	

Beschränkt sich die Ulzeration auf das Gebiet der Brustwarze allein, so sind an ihr nicht selten auch andere Alterationen wahrnehmbar, z. B. Einziehung, ekzematöse Veränderungen, Ausfluß, oder aber der Patient gibt dort lokalisiertes Jucken an. All diese Zeichen kommen in relativ wenig Fällen vor, so daß sie von Scheike(93) unter dem Oberbegriff "nipple abnormality" zusammengefaßt werden.

Breitet sich ein Mammakarzinom aus, so kommt es zur Fixierung an die Haut oder an die Pektoralismuskulatur. Demzufolge läßt sich die Haut über dem Tumor bzw. läßt sich der Knoten über der darunterliegenden Muskulatur nicht mehr verschieben.

In diesen Fällen bietet sich ein Bild eingezogener oder gespannter Haut, oder es wird ein Spannungsgefühl der Brust angegeben. Daneben kann es, vor allem in Verbindung mit einer Ulzeration, zur entzündlichen Superinfektion der Haut und zur Hämorrhagie kommen, bei anderen Patienten auch zum Hochstand oder zur Einziehung der Brustwarze(70, F 76).

Die lymphogene Metastasierung befällt in der Regel zuerst die axillaren, später die infra- und zuletzt die supraclaviculären Lymphknoten. Oft findet man dementsprechend einen oder mehrere tastbare Knoten in der Achselhöhle bzw. in der Regio infra- oder supraclavicularis. Dabei können die Knötchen aneinander oder auch an tiefere Strukturen fixiert sein. In der Literatur wird eine stauungsbedingte Schwellung des Arms, ein Lymphödem, bei ausgedehntem Lymphknotenbefall nur zweimal erwähnt(45, 93).

Eine Fernmetastasierung kann die unterschiedlichsten Symptome hervorrufen, je nach Lokalisation vom Husten bei Lungenmetastasen bis zum Grand-mal-Anfall bei Hirnmetastasen. Am häufigsten scheinen Metastasen im Skelett aufzutreten. Unter den hier ausgewerteten Fällen bieten immerhin rund 60% der Patienten mit weit fortgeschrittenem Mammakarzinom entsprechende Beschwerden, nämlich generalisierte oder häufiger lokalisierte Knochenschmerzen, vorwiegend an Wirbeln, Rippen, Schultergürtel oder Becken. Pathologische Frakturen, z. B. einer Rippe (52, F 97), sind nicht selten. In einem Fall kam es durch den Zusammenbruch von Brustwirbeln sogar zu einer Paraplegie(102, F 45). Absiedlungen in den Knochen sind nämlich in der Regel osteolytisch(22). Lediglich in zwei Fällen wird von osteobla-

stischer Metastasierung berichtet(18; 106, F 98).

Die Symptome von Seiten der Lunge und der Pleura stehen bei der Metastasierung eines weit fortgeschrittenen Mammakarzinoms in der Häufigkeit mit gut 50% an zweiter Stelle. Die Beschwerden äußern sich z. B. in Husten, Dyspnoe oder auch Brustschmerzen, die nicht vom Primärtumor, sondern von einer Tochtergeschwulst hervorgerufen werden(57, F 72; 52, F 95).

Mit etwa 15% nehmen die Haut- und subkutanen Metastasen den dritten Platz in der Häufigkeitsliste der hier ausgewerteten Fälle ein. Symptome werden dabei nicht vermerkt, desgleichen bei Patienten mit Metastasen in Zwerchfell, Perikard, rechten Hiluslymphknoten und in der Leber, worüber je einmal berichtet wird. Bei einem Fall von Metastasierung ins Gehirn ist von Lethargie, Aphasie und einem Grand-mal-Anfall die Rede(57, F 71). Ein anderer Einzelbericht handelt vom einem Mammakarzinom, das eine Metastase im Magen verursacht. Dabei werden Abdominalschmerzen sowie durch Ulzeration der Tochtergeschwulst bedingtes Bluterbrechen und Teerstühle beobachtet(27, F 49).

Sinner(96) untersuchte an 27 Patienten die Gründe für die Konsultation eines Arztes. 40,7% der Personen suchten den Arzt wegen des Knotens an sich oder wegen seines Wachstums auf. In 18,4% wurde der Befund zufällig bei einer Kontrolle oder einer Konsultation wegen einer anderen Erkrankung erkannt. Nur 11,1% der erkrankten Männer begaben sich wegen Schmerzen, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit in ärztliche Behandlung, was erneut die Seltenheit des Symptoms Schmerz unterstreicht und zugleich eine mögliche Erklärung für die lange Dauer der Anamnese darstellt. Lediglich in jeweils 3,7% veranlaßte eine Sekretion

oder Ulzeration die Patienten zur Konsultation eines Arztes. Die eingezogene Mamille beunruhigte fünf Männer übrigens nicht im geringsten.

4. Untersuchung und Befund

a) Inspektion

Beide Mammae sollen im Seitenvergleich betrachtet werden. So lassen sich vor allem Symptome wie Warzenhochstand, Einziehung der Brustwarze oder der Areola erkennen, auch wenn sie schwach ausgeprägt sind. Symptome wie Schwellung der Brust, Ulzeration der Areola, der Mamille oder der Haut der Umgebung sowie Sekretion aus der Brustwarze zeigen sich deutlich. Ein weiterer Grund für die Forderung nach Seitenvergleich leitet sich aus den Fällen her, in denen nach der Diagnosestellung "Mammakarzinom" der einen Brust zufällig ein synchron und unabhängig wachsendes Karzinom der Gegenseite entdeckt wurde(12, F 100; 85, F 47; 120, F 69).

Eine derartige Diagnose ergibt sich selbstverständlich nicht aus der Inspektion, sondern nur aus der Histologie; deshalb sei sie für die drei obigen Fälle kurz erwähnt: Der eine Patient(F 47) hatte in der linken Brust ein Karzinom vom Komedityp, in der rechten vom kombinierten Komedo- und Muzintyp. Der zweite Patient(F 100) wurde von einem gut differenzierten Karzinom der linken Mamma und einem wenig differenzierten medullären Karzinom der rechten Brustdrüse befreit. Bei dem dritten Patienten(F 69) lautete die histologische Diagnose: Infiltrierendes Gangkarzinom mit irregulären Strukturen sowie Carcinoma in situ rechts; infiltrierendes und intraduktales Karzinom mit papillärer Struktur sowie Carcinoma in situ links. In allen drei Fällen ist die Anamnese frei von Östrogenverabreichung.

Östrogene in unphysiologischer Konzentration, z. B. zur Behandlung eines Prostatakarzinoms, führen ebenfalls oft zur Schwellung beider Brüste. Daneben finden sich in der Literatur Fälle, bei denen sich Karzinome beider Mammae in zeitlichem

Abstand entwickelten(16, F 56), wobei dieser bei einem Patienten(40, F 50) sogar 26 Jahre umfaßt.

Auf welcher Seite Mammakarzinome lokalisiert sind, zeigen Angaben von 84 der 110 ausgewerteten Fälle. Es wurden 49 Tumoren der linken und 41 der rechten Seite gezählt. Da sich aus der Summe der beiden Zahlen 90 errechnet, folgt daraus, daß sechs Patienten mit bilateralem Karzinom unter den 84 Männern waren, was einem Prozentsatz von 7,1 entspricht. In der Literatur trifft man durchwegs auf niedrigere Zahlen. Peltokallio (81) nennt 5%, Keller(56) 3,5%, Treves et al.(107) 2,7% und Moss(73) 0,8%.

Die linksseitige Dominanz der Tumoren beträgt bei den 84 Patienten 1,2 : 1 und wird in der Literatur vielfach bestätigt. Crichlow(22) stellte anhand der Durchsicht zahlreicher Serien unter 1158 Patienten 590 Mammakarzinome der linken Seite, 552 der rechten Seite und 16 bilaterale Tumoren fest, woraus er ein Überwiegen der linken über die rechte Seite von 1,07 : 1 errechnete. Bei Frauen beträgt die linksseitige Dominanz nach seinen Angaben 1,30 : 1, eine Beobachtung, die bisher ebenso wenig begründet werden konnte wie die oben ausgeführte bei Männern. In gleicher Weise unerklärt bleibt die Häufung von Mammakarzinom auf der rechten Seite von Patienten mit Klinefelter-Syndrom(91). Unter den bis 1976 dokumentierten 15 Fällen saß der Tumor in der linken Brust dreimal, in der rechten zehnmal, in beiden Brüsten einmal. In einem Fall ist die Lage nicht registriert.

In der Brust ist der Tumor vorwiegend in ihrem zentralen Teil lokalisiert, d. h. das Karzinom befindet sich meist hin-

ter der Mamille, in einigen Fällen auch in der Brustwarze selbst; hierbei handelt es sich meist um ein Paget-Karzinom. Von den in dieser Arbeit ausgewerteten Karzinomen lagen 77,8% im zentralen Bereich der Mamma. In der Literatur werden hierfür Zahlen zwischen 50%(96) und 100%(59) genannt.

Bei Frauen dagegen ist der obere äußere Quadrant mit 50 bis 60% am häufigsten befallen, die zentrale Partie aber nur zu etwa 18%. Hieraus können sich wegen der unterschiedlichen Lymphabflüsse Konsequenzen für die Metastasierung und möglicherweise auch für die Prognose ergeben.

b) Palpation

Wichtig für die Diagnose eines Mammakarzinoms ist die Palpation, denn die normalerweise parenchymarme Mamma des Mannes erleichtert das Auffinden eines Tumors erheblich. Ebenso mühe-los lassen sich Metastasen in den axillaren Lymphknoten tasten. Wenn der Patient bei herabhängenden Armen die Muskeln entspannt, ist die Auffindung selbst kleinster Tumoren in der Axilla möglich. Des weiteren sollte versucht werden, infra- und supraklavikuläre Lymphknoten zu palpieren, obwohl sie viel seltener betroffen sind als die axillaren. Unter 110 Fällen wird 48mal über tastbare Lymphknoten der Axilla berichtet, aber nur fünfmal über nicht regionale Lymphknotenmetastasen. Stellt man durch Inspektion und Palpation z. B. Einziehung oder Sekretion der Brustwarze in Verbindung mit einer darunterliegenden knotigen Verhärtung fest, so darf die klinische Diagnose "Mammakarzinom" aus diesen Befunden bereits gestellt werden(111). Bei zweifelhaften Befunden aber, beispielsweise knotiger Verhärtung ohne sonstige Symptome und Zeichen, sollte

zur Abgrenzung gegen eine mögliche Gynäkomastie eine Biopsie des gesamten Tumors durchgeführt werden, um so mehr, als die anatomisch günstige Lage der männlichen Brust für eine derartige diagnostische Maßnahme die besten Voraussetzungen bietet (34).

c) Radiologische Methoden der Diagnostik

Gegenüber der Inspektion und der Palpation tritt die radiologische Diagnostik eher in den Hintergrund. Das liegt zum einen daran, daß wegen der Seltenheit des Mammakarzinoms beim Mann die Mammographie als routinemäßige präventive Suchmethode nicht in Betracht kommt.

Beachtung verdient ein Fallbericht von Amalric et al.(1), die mit Hilfe der Mammographie bei einem unklaren Brusttumor die Diagnose "bösartige Geschwulst in Koexistenz mit einer Gynäkomastie" stellten. Außerdem berichten die Autoren von vier Patienten mit einem Mammakarzinom der einen und einer Gynäkomastie der anderen Brust, was durch die vergleichende Mammographie bewiesen wurde.

Ein weiterer Grund für die seltene Anwendung der Mammographie ist in der beschränkten Zuverlässigkeit zu sehen, wie selbst Radiologen betonen(34). Man gelangt nämlich zu falsch positiven oder, wenn man das Karzinom mit einem entzündlichen Prozeß oder einer Gynäkomastie verwechselt, zu falsch negativen Ergebnissen. Andererseits gibt es durchaus Kriterien, wie ein Röntgenbild einer Brust mit Karzinom aussieht(70):

Die krebbsbedingte Verschattung ist scharf abgegrenzt, nicht rund oder oval, sondern gelappt; sie kann homogen oder nicht homogen sein. Dem entspricht histologisch ein Carcinoma solidum simplex bzw. ein "verwildertes" drüsiges Karzinom mit weitgehend solidem Wachstum. Als weitere Indizien, die für Brustkrebs sprechen, können Einseitigkeit der Verschattung, Verdickung der benachbarten Hautpartie und Einziehung der Mamille gelten. Die Diagnose "Mammakarzinom" wird durch den Nachweis von Verkalkungen, die freilich in vielen Fällen fehlen, erhärtet(70, F 76; 82, F 101; 103, F 75).

Bei Patienten mit generalisiertem Mammakarzinom ist für die Diagnostik eine Röntgenaufnahme der Lunge von großer Bedeutung, da mit Absiedlungen der Primärgeschwulst gerechnet werden muß, auch wenn der Kranke keine entsprechenden Symptome bietet. Typisch für Metastasen in der Lunge sind münzenförmige Verschattungen, die meist multipel auftreten. Wenn die Pleura befallen ist, sieht man im Röntgenbild Verdichtungen (40, F 49) oder die typischen Zeichen eines Ergusses (57, F 72), d. h. eine relativ scharf begrenzte, nach lateral ansteigende Verschattung des seitlichen Sinus phrenicocostalis.

Wichtige Dienste leistet die Röntgenaufnahme auch zum Nachweis von Metastasen im Skelett. Als für sie charakteristisch gelten fleckige Bezirke der Rarefizierung der Knochenstrukturen (30, F 53). In den letzten Jahren wurde die Diagnostik der Skeletmetastasen um die Szintigraphie bereichert. Hierbei werden die Nuklide ^{85}Sr (Halbwertszeit 64 Tage) und $^{87\text{m}}\text{Sr}$ (Halbwertszeit 2,8 Stunden) intravenös verabreicht. Das letztgenannte besitzt den Vorteil der kurzen Szintigraphiezeit und damit der geringeren Strahlenbelastung (Dem steht allerdings der Nachteil gegenüber, daß veränderte Weichteile ebenfalls szintigraphisch dargestellt werden.). Das Tumorge-webe im Knochen speichert nicht selbst das radioaktive Strontium, vielmehr bildet sich in den reaktiven Knochenumbauzonen peritumoral ein Radiostrontiumfokus (48).

Bei Verdacht auf Metastasierung ins Gehirn wird z. B. das Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ intravenös injiziert. Aufgrund der durch die Metastase gesetzten Läsion tritt es aus der Blutbahn über die gestörte Blut-Hirn-Schranke ins Gebiet der Tochterge-

schwulst über und reichert sich dort an(57, F 71). Die Treffsicherheit für Metastasen im Gehirn soll mit dieser Methode 89% betragen(48). Abschließend soll ein Fall erwähnt werden (94, F 60), bei dem szintigraphisch Metastasen in der Leber entdeckt wurden.

Die Lymphographie zur Darstellung der axillaren Lymphknoten durch Einbringen eines Kontrastmittels vom Handrücken aus wird beim männlichem Mammakarzinom in keinem Fall genannt. Das liegt wohl an dem leichten Zugang der Achselhöhle für die Palpation. Allerdings werden dadurch Irrtümer keineswegs ausgeschlossen. Crichlow(22) behauptet, daß bei der Palpation der Axilla Lymphknoten, die sich histologisch als von Metastasen durchsetzt erweisen, nicht immer getastet werden. Umgekehrt läßt sich nicht jeder Tumor in der Achselhöhle bei der feingeweblichen Diagnose als metastasierendes Mammakarzinom verifizieren(21, F 55).

Die Thermographie der männlichen Brustdrüse ist erst seit 1965 eingeführt. Ein einziger Beitrag von Gros et al.(42) setzt sich mit dieser Methode auseinander und bezeichnet sie als komplementär zur klinischen, röntgenologischen und zytologischen Diagnostik.

d) Laboruntersuchungen

Gros et al.(42) befassen sich als einzige mit der Punktionszytologie als ergänzender Methode der Diagnostik an 16 Patienten. In neun Fällen war das Verfahren erfolglos, da der Tumor verfehlt wurde oder das gewonnene Material azellulär war oder die Geschwulst bereits entfernt war. In den restlichen Fällen erbrachte die Klassifizierung nach Papanicolaou

zweimal den Typ I und fünfmal den Typ V.

Umfassende Laboruntersuchungen liegen fast nur von den Patienten vor, von denen bereits ein Klinefelter-Syndrom bekannt ist. Deshalb empfiehlt Berger(10), jeder Patient mit Mammakarzinom solle auf ein mögliches Klinefelter-Syndrom untersucht werden.

Eine der hierzu angewendeten Methoden ist die Bestimmung des Kerngeschlechts. Bei Klinefelter-Patienten äußern sich die zwei oder mehr X-Chromosomen als randständig gelagerte Chromatinverdichtung von Zellkernen, als sog. Barr'sches Geschlechtsschromatinkörperchen, oft auch kurz Barr-Körperchen genannt. Die Zellen zur mikroskopischen Betrachtung gewinnt man üblicherweise durch einen Mundschleimhautabstrich. Die Zahl der chromatinpositiven Zellen schwankt zwischen 18%(10, F 80) und 68%(30, F 53).

Eine weitere Methode zur Bestimmung des Kerngeschlechts ist das Absuchen segmentkerniger Leukozyten in einem Blutausschlag nach "drumsticks", trommelschlegelartigen Anhängseln. Sie kommen bei etwa 3% der segmentkernigen Leukozyten vor wie hier bei zwei Patienten(54, F 39, F 40) und beweisen die Chromosomenkonstellation XX, hier also die des Klinefelter-Syndroms (XXY). Bereits der Nachweis eines Trommelschlegels genügt zur Diagnose des Klinefelter-Syndroms.

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der Chromosomenkonfiguration ist die Anfertigung eines Karyogramms. Dabei werden die Zellkerne von Lymphozyten durch das Spindelgift Kolchizin in der Metaphase arretiert, und nach Anfärbung werden die Chromosomen mikroskopiert. In den Fällen von männlichem Mammakarzinom interessieren vorwiegend die Gonosomen, um die Diagnose "Klinefelter-Syndrom" stellen zu können. Häufiger wird sie klinisch gestellt, und zwar durch die Palpation der kleinen, atrophischen Hoden, die Inspektion (Gynäkomastie, evtl. eunuchoider Habitus) sowie die Anamnese (Sterilität). In diesen Fällen dient die Laboruntersuchung zur Bestätigung.

In Ergänzung hierzu wurden bei einigen Patienten, vorwiegend solchen mit Klinefelter-Syndrom, Hormonbestimmungen

durchgeführt. Dabei stößt man auf nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten, die ohnehin spärlichen Daten zu vergleichen, da sie aus den verschiedensten Quellen stammen, und ihnen daher z. T. unterschiedliche Einheiten und Normalwerte zugrundeliegen, sofern diese überhaupt angegeben sind (s. a. Tab. 5!).

Die 17-Ketosteroide wurden bei zwölf Patienten dokumentiert, darunter neun mit Klinefelter-Syndrom. Es handelt sich um Abbauprodukte der androgenen Steroidhormone, die zu ca. zwei Dritteln aus der Nebennierenrinde, zu ungefähr einem Drittel aus den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens stammen, und der Glukokortikosteroide. Die 17-Ketosteroide werden aus dem 24-Stunden-Sammelurin extrahiert.

Nicolis findet bei einem Patienten (76, F 79) mit der Chromosomenkonfiguration XY 20,7 mg 17-Ketosteroide/24 Std. normal (9-22 mg/24 Std.). Everson (33) berichtet ebenfalls über einen normalen Wert der 17-Ketosteroide bei einem Patienten mit den Chromosomen 46 XY (F 106). Sechs der neun Klinefelter-Patienten weisen eine mehr oder weniger starke Erniedrigung der 17-Ketosteroide auf, während einer (F 56) mit dem Chromosomenmuster 46 XY/ 47 XXY einen sehr hohen Wert von 28 mg/24 Std. zeigt und ein weiterer mit dem Mosaizismus 46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY durch ein Ergebnis von 12,2 mg/ 24 Std. im Normalbereich bleibt (F 41). Ein Klinefelter-Patient (F 95) liegt mit 8,9 mg/ 24 Std. an der unteren Grenze der Norm (8,0 mg/24 Std., nach Scheike (91)).

Von vier Klinefelter-Individuen liegen auch die Werte der 17-ketogenen Steroide vor. Bei den oben genannten Personen mit Mosaizismus betragen sie 41 mg/24 Std. (F 56) bzw. 17,2 mg/24

Std.(F 41; obere Normgrenze 21 mg/24 Std.). Die Daten der anderen beiden Klinefelter-Patienten lauten 6,4 mg/24 Std.(F 39) und 5,2 mg/24 Std.(F 40; untere Normgrenze 5 mg/24 Std.).

Bei drei der Patienten mit dem Chromosomenmuster XXY findet man zusätzlich Angaben über die 17-Hydroxykortikosteroide. Bei einem Fall(28, F 78) ist ein Wert von 4,6 mg/24 Std. angegeben; die beiden anderen Autoren befassen sich jedoch mit der Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH, für deren Funktion die Ausscheidung der 17-Hydroxykortikosteroide im 24-Stunden-Sammelurin ein Anzeiger ist. Robson(85) registrierte bei einem Klinefelter-Patienten(F 47) zuerst 11,4 mg/24 Std. als Ausgangswert (Normalwert 8-25 mg/24 Std.), nach Stimulation mit 40 Einheiten ACTH täglich über 48 Std 13,4 mg Hydroxykortikosteroide/24 Std., nach Suppression mit Dexamethason alle sechs Stunden über 48 Stunden hinweg 8 mg/24 Std.. Geller(35) notierte ein Ansteigen des Spiegels der freien 17-Hydroxykortikosteroide im Plasma nach einer vierstündigen Infusion von 25 mg ACTH von 21,4 auf 51,0 $\mu\text{g}\%$ (F 38).

Beobachtungen über Androgene finden sich bei drei Patienten mit Klinefelter-Syndrom. In einem Fall(30, F 53) war das Dehydroepiandrosteron im 24-Stunden-Harn deutlich vermindert. In einem zweiten Fall(41, F 110) lag das Plasma-Testosteron erheblich unterhalb der Normgrenze. Bei einem dritten Patienten (76, F 79) war das Plasma-Testosteron normal.

In einem Fall wurde im 24-Stunden-Sammelurin der Östriol-Spiegel gemessen(30, F 53). Mit 27 g war er exzessiv hoch; als Normalwert gibt der Beschreiber(30) 5 g/24 Stunden an. Bei vier anderen Autoren beschränkt sich die Messung der

Tabelle 5

Ergebnisse hormonaler und chromosomaler Untersuchungen
an 18 Patienten (Normalwerte in Klammern)

Fall-Nr. (Literaturverz.- Nr.)	Gesamtgonadotro- pine im Urin bzw. Plasma	17-Ketostero- ide im Urin in mg/die	Androgene und 17-OH-Steroide im Urin bzw. Plasma
F 2(47) (Kind)		4,5(1,5-4)	
F 39(54)	Urin: 63,5 mg/die	9,1	
F 40(54)	Urin: 12,2 mg/die(n.)	3,6	
F 41(54)	Urin: 6,4 mg/die	12,2	
F 44(25)	Urin: 13 Ratten- Einheiten/die	3,3(8-15)	
F 45(102)			
F 46(102)			
F 47(85)	Urin: >50 MUU - mouse uterus units	4,9(9-22)	17-OH-Steroide 11,4 mg/die(8-25)
F 53(30)		Androsteron 0,7 (2,0); Ätio- cholanolon 0,8(1,5)	Dehydroepiandro- steron 129 µg/die im Urin(470)
F 54(21)			
F 56(16)	Urin: FSH >50 MUU= mouse uterus units	28	
F 78(28)	Urin: 43 I. U.	Gesamt 1,6; Ätiocholanolon 692 µg	17-OH-Steroide 4,6 mg/die im Urin
F 79(76)	Plasma-FSH 89,6mIU/ ml(4-42); IZSH 7,5 mIU/ml(2,5-31,5)	20,7(n.)	Plasma-Testoste- ron 549 ng/100 ml (normal)
F 80(10)			
F 95(91)	Urin: 3 MUU/die (17-150)	8,9(8,0)	
F 99(68)			
F 106(33)		normal	
F 110(41)	Plasma-FSH 534ng/ml (104-207); IZSH 114 ng/ml(22-40)		Plasma-Testosteron 45 ng/ml(575±150)

Tabelle 5

Ergebnisse hormonaler und chromosomaler Untersuchungen
an 18 Patienten (Normalwerte in Klammern)

17-ketogene Steroide im Urin in mg/die	Gesamtöstrogene im Urin in $\mu\text{g}/\text{die}$	Östron	Östradiol	Östriol	Barr-Körperchen	Chromosomenmuster
		im Urin in $\mu\text{g}/\text{die}$				
6,4(5-21)					+	47 XXY
5,2(5-21)					+	47 XXY
17,2(5-21)					+	46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY
6,8(5-21)		3,4 (3-8,2)	1,2 (0-6,3)	11,7 (1-11)	+	47 XXY
					-	
					-	
	6(n.)	3		3	+	47 XXY
				27(<5)	+	47 XXY
						46 XY
41(5-21)	29	6	6			46 XY/ 47 XXY
	18,7					47 XXY
	34(n.)	8	11	15		46 XY
					+	47 XXY
	8(8,4-23)					47 XXY
						47 XXY
normal	23,3 (4,1-14,1)	5,6 (1,8-4,6)	5,6 (1,5-3,9)	12,0 (0,6-6,4)		46 XY

Östrogenkomponenten nicht auf das Östriol allein, vielmehr werden auch die Mengen an Östradiol und Östron im 24-Stunden-Sammelurin mitgeteilt. In allen vier Fällen von Mammakarzinom bei gleichzeitigem Klinefelter-Syndrom weichen die Werte für Östradiol und Östron nicht von der Norm ab. Dagegen überschreiten die Werte eines Patienten(33, F 106), bei dem keine Hinweise auf ein Klinefelter-Syndrom vorliegen, für Östron, Östradiol und Östriol die obere Normgrenze - bei normalen 17-Ketosteroiden und ketogenen Steroiden.

Seit den letzten Jahren liegen Ergebnisse von Untersuchungen männlichen Mammakarzinomgewebes auf Östrogenrezeptoren vor. Es handelt sich dabei um makromolekulare Proteinstrukturen, an die sich bestimmte Östrogene spezifisch binden.

Neifeld(75) beschränkt sich auf den Hinweis, daß einer der Patienten Östrogenrezeptoraktivität zeigt. Nähere Einzelheiten finden sich bei Rosen(87): Das Homogenat des Mammakarzinomgewebes wird mit radioaktiv markiertem Östradiol (oder anderen Steroiden) inkubiert, das ungebundene Östradiol wird entfernt, sodann wird die Radioaktivität der Gewebsprobe gemessen. Sie ist ein Maß für die Menge der Östrogenrezeptorproteine. Rosen trug acht Fälle zusammen; bei zwei davon blieb die Suche nach Östrogenrezeptoren negativ. Bei drei weiteren Mammakarzinompatienten belaufen sich die Ergebnisse für Östradiol auf 105, 16 bzw. 10 femtomol/mg Protein (1 femtomol = 10^{-15} mol). Thompson (106) gibt bei einem Patienten für Östradiol-17 β 30 femtomol/mg Protein, für Progesteron 20 femtomol/mg Protein, für Dihydrotestosteron 50 femtomol/mg Protein und für Testosteron 4 femtomol/mg Protein als Werte an(F 108). Thompson leitet

daraus den Schluß ab, daß das Gewebe eine bedeutende Zahl an Bindungsstellen für Östradiol-17 β , wahrscheinlich auch für Dihydrotestosteron und Progesteron, nicht aber für Testosteron aufweist. Diese Ergebnisse bedeuten einen möglichen Einfluß von Steroidhormonen auf Mammakarzinome bestimmter Männer, insbesondere einen Einfluß der Östrogene.

Eine an sechs Patienten, darunter vier mit Klinefelter-Syndrom, durchgeführte Bestimmung der Gesamtöstrogene brachte Ergebnisse, die wegen der unterschiedlich angegebenen Normalbereiche untereinander nicht vergleichbar sind. Übergeht man aber die beiden Fälle, in denen die Verfasser keine Normwerte nennen, und betrachtet nur die vier anderen Einzelergebnisse im Vergleich zu den vom jeweiligen Autor hinzugefügten Normgrößen, so stellt man fest, daß bei einem Patienten ohne Klinefelter-Syndrom(76, F 79) der Wert der Gesamtöstrogene an der oberen Grenze des Normbereichs liegt, bei einem zweiten(33, F 106) darüber. Bei einem Karzinomträger mit Klinefelter-Syndrom(91, F 95) ist die Menge der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Harn leicht erniedrigt, bei einem anderen(85, F 47) unauffällig.

Auch die zehn vorliegenden Aussagen über die Gesamtgonadotropine oder Einzelhormone FSH und IZSH sind nur dann verwertbar, wenn der Beschreiber seine Normalwerte hinzugefügt hat, zumal fast jeder Verfasser andere Maßeinheiten übermittelt. Aus diesem Grund beschränkt sich eine Betrachtung auf einige wenige Fälle. Hervorzuheben ist der Befund eines Mammakarzinompatienten mit der gewöhnlichen männlichen Chromosomenkonstellation 46 XY(76, F 79), dessen FSH-Plasmaspiegel mit 89,6

mIE/ml gegenüber dem Normalbereich des Autors von 3,9-42 mIE/ml stark erhöht ist, während der IZSH-Plasmaspiegel mit 7,5 mIE/ml innerhalb der festgelegten Grenzen von 2,5 bzw. 31,5 mIE/ml bleibt.

Dagegen fällt bei einigen Klinefelter-Patienten erwartungsgemäß die Erhöhung der Gonadotropine auf; sie kann als zusätzliches diagnostisches Kriterium betrachtet werden, da aufgrund des Regelkreises durch die vermehrte Ausschüttung von FSH und IZSH aus dem Hypophysen-Vorderlappen ein primärer Hypogonadismus bestätigt wird. So wird bei zwei Patienten über einen Gonadotropin- bzw. FSH-Wert im 24-Stunden-Urin von mehr als 50 Mäuseuterus-Einheiten (MUU) berichtet(85, F 47; 16, F 56), während die Höchstgrenze bei 20 Mäuseuterus-Einheiten/24 Std. liegt. Ein Klinefelter-Patient(41, F 110) zeigt einen Serum-FSH-Wert von 534 ng/ml (Normbereich 104-207 ng/ml) und einen Serum-LH-Wert von 114 ng/ml (Normbereich 22-40 ng/ml). Bei drei von Jackson et al.(54) beschriebenen Mammakarzinompatienten mit Klinefelter-Syndrom werden die Gonadotropine dagegen in mg/24 Std. angegeben. Sie belaufen sich auf 63,5 mg/24 Std. (F 39), 12,2 mg/24 Std.(F 40) und 6,4 mg/24 Std.(F 41), was von Jackson et al. als hoch, normal bzw. erniedrigt bezeichnet wird. Dabei ist allerdings zu beachten, daß es sich im letztgenannten Fall um einen Mosaizismus mit dem Chromosomenmuster 46 XY / 47 XXY / 48 XXXY handelt.

Beim Mammakarzinom in weit fortgeschrittenem Stadium erhält man zusätzlich zum Röntgenbild und Szintigramm Informationen über metastasenbedingte osteolytische Prozesse anhand des Kalziumstoffwechsels. An zwei Patienten(63, F 51, F 52) läßt sich

ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serumkalziumspiegels und der täglichen Kalziumausscheidung mit dem Urin einerseits und dem Auftreten oder der Verstärkung von Knochenschmerzen andererseits nachweisen, welche wiederum ein Anzeiger für das Fortschreiten der Krankheit sind. Umgekehrt sank bei diesen Patienten der Kalziumspiegel des Serums und die mit dem Urin täglich ausgeschiedene Menge an Kalzium nach Orchiektomie, Adrenalektomie, Fluorouracil-, Methotrexat- und ThioTEPA-Verabreichung, allerdings nicht auf die Dauer. Deshalb wurde beim erneuten Auftreten der Knochenschmerzen, verbunden mit Hyperkalziämie und Hyperkalziurie aufgrund des Aufflakkerns der osteolytischen Metastasen, die jeweils nächstgenannte Maßnahme durchgeführt.

Bei vier Patienten(35, F 38; 63, F 51, F 52; 100, F 98) wurde obendrein die alkalische Phosphatase, und zwar das Isoenzym des Knochens, bestimmt. Ihre Erhöhung ist ein Hinweis auf einen malignen osteoblastischen Prozeß, hier also auf Metastasen bei generalisiertem Mammakarzinom. Eine Korrelation der Höhe des Wertes der alkalischen Phosphatase im Serum zur Zu- oder Abnahme der Knochenschmerzen und damit zur Tumorprogression oder -regression konnte nichtfestgestellt werden. In einem Fall nämlich(100, F 98) sank die alkalische Phosphatase beim Nachlassen der Schmerzen und stieg bei deren Verschlimmerung wieder an. Bei zwei Patienten(63, F 51, F 52) wurde hingegen ein Anstieg der alkalischen Phosphatase zu dem Zeitpunkt registriert, als nach einer Adrenalektomie eine bemerkenswerte subjektive Besserung mit Verschwinden der Knochenschmerzen und zugleich eine Normalisierung des bislang erhöhten Kalziumspie-

gels im Serum und im Harn eintrat. Ein Patient(35, F 38) zeigte einen normalen Wert der alkalischen Phosphatase des Knochens bei osteolytischen Metastasen.

Schließlich sei aus dem Gebiet der experimentellen Medizin der Leukozytenwanderungshemmtest (leucocyte migration inhibition assay) erwähnt, der erst 1975 zum ersten Mal bei einem männlichen Mammakarzinompatienten beschrieben wurde(83), bei Frauen dagegen schon seit einigen Jahren angewendet wird. Der Test dient der Suche nach Tumorantigenen und setzt eine zellvermittelte Immunität gegen diese Antigene voraus, mit anderen Worten: Antikörpereigenschaften der Leukozyten des Mammakarzinompatienten.

Genaue Angaben über die Versuchsanordnung fehlen. Es heißt lediglich(83), daß die Leukozyten von fünf Frauen und einem Mann mit Mammakarzinom in der Wegstrecke der Wanderung mit den Leukozyten von fünf gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden. Als zu den Leukozyten ein 3M KCl-Extrakt aus Mammakarzinomgewebe von Frauen hinzugegeben wurde, erwies sich die Wanderstrecke der Leukozyten der weiblichen und des männlichen Mammakarzinompatienten als signifikant geringer als die von den Leukozyten der gesunden Kontrollpersonen zurückgelegte Strecke. Da die Hemmung im Falle des einen männlichen Patienten ebenso eintrat wie bei den fünf erkrankten Frauen, stellten Perlin et al.(83) die Hypothese auf, daß Mammakarzinomgewebe von Männern tumorgebundene Antigene besitzt, die mit denen aus Mammakarzinomgewebe von Frauen identisch oder kreuzreaktiv sind.

e) Histologie

In allen fraglichen Fällen von männlichem Mammakarzinom sollte eine Biopsie der Brust vorgenommen werden. Dabei sollte eine Probeexzision nur eines Teils des verdächtigen Knotens vermieden werden; statt dessen entfernt man besser den Tumor in toto. Damit ist sichergestellt, daß während der Biopsie keine Karzinomzellen in die Blutbahn gelangen und Metastasen bilden. Während der anschließenden Schnellschnittuntersuchung bleibt der Patient in Narkose, so daß bei einer etwaigen Diagnose "Mammakarzinom" die von vielen Autoren propagierte radikale Mastektomie unmittelbar folgen kann(110).

Zahlreiche Autoren fordern eine ausführliche histologische Untersuchung nach der Operation. Diesem Wunsch wird aber kei-

neswegs in allen Fällen entsprochen, z. B. wenn eine Biopsie bereits die Diagnose "Mammakarzinom" erbrachte. Deshalb kann die folgende Tabelle 6 nur bei 85 der 110 durchgesehenen Fälle über den Karzinomtyp Aufschluß geben.

Tabelle 6

Häufigkeit der histologischen Diagnosen von 85 primären Mammakarzinomen, 21 regionalen Lymphknotenmetastasen und 18 Fernmetastasen

Karzinomtyp	Häufigkeit des Vorkommens in		
	Primär- tumoren	Lymphkno- tenmeta- stasen	Fern- meta- stasen
Adeno- bzw. (Milch-)Gangkarzinom	39	14	10
solides Karzinom	10	1	1
Paget-Karzinom	9	3	0
"Karzinom" ohne weitere Angaben	6	1	5
szirrhöses Karzinom	5	2	1
Komedokarzinom	3	0	0
undifferenziertes Karzinom	2	0	1
"gut differenziertes" Karzinom	2	0	0
medulläres Karzinom	2	0	0
Kugelzellen-Karzinom	1	0	0
tubuläres Karzinom	1	0	0
anaplastisches Karzinom	1	0	0
"unspezifisches" Karzinom	1	0	0
papilläres intraepidermales Karzinom der Brustwarze	1	0	0
Carcinoma in situ	1	0	0
Summe	85	21	18

Da jeder Verfasser seine eigene Nomenklatur benützt, läßt sich über die Häufigkeit der einzelnen Formen streiten. Für einige Autoren ist das infiltrierende Milchgangkarzinom das häufigste; die Angaben schwanken zwischen 100%(101) und 65,7%

(107), weil viele Autoren die Bezeichnung Adeno- oder Milchgangkarzinom als Oberbegriff auch für andere histologische Typen verwenden, z. B. für das solide Karzinom. Das Adeno- bzw. Milchgangkarzinom kommt in dieser Arbeit in 39 von 85 Fällen oder 45,8% vor.

Weitgehende Einigkeit besteht in der Literatur darüber, daß ein lobuläres Mammakarzinom beim Mann - im Gegensatz zur Frau - eine Seltenheit ist, weil die männliche Brustdrüse keine Lobuli besitzt(64, 128). Giffler et al.(128) beschrieben zwei Patienten mit kleinzelligem Karzinom, das Ähnlichkeit mit einem lobulären Karzinom zeigte. Zwei Autoren(79, 89) beobachteten Lobuli vom weiblichen Typ, mit Azinuserwicklung. In dem einen Fall(79, F 48) war eine sechsjährige Diäthylstilböstrol-Therapie (30-5 mg/Tag) eines Prostatakarzinoms vorausgegangen. In dem anderen Fall(89) lag zugleich ein Klinefelter-Syndrom vor. Andererseits behaupten Robson et al.(85), daß Mammakarzinompatienten mit Klinefelter-Syndrom im Gegensatz zu Patienten mit Östrogentherapie keine azinären Lobuli entwickeln. Das lobuläre Karzinom beim Mann bleibt damit unerklärt.

Ein charakteristisches Aussehen im histologischen Schnitt weist eine Sonderform des Mammakarzinoms auf: das Paget-Karzinom, auch Morbus Paget genannt. Man erkennt es an seinen großblasigen Zellen mit blaß gefärbten runden Nucleoli. Es handelt sich um eine intraepitheliale Metastase eines unter der Brustwarze liegenden intraduktalen Karzinoms - oft dessen erstes Symptom in Gestalt einer Hautrötung(6, F 70; 14, F 10; 16, F 56; 21, F 54; 79, F 48).

Noch seltener als der M. Paget der männlichen Brustdrüse,

von dem in der Weltliteratur der letzten zwei Jahrzehnte immerhin an die 25 Fälle beschrieben sind, scheinen bilaterale primäre Mammakarzinome zu sein. Aus diesem Grund fügen die jeweiligen Verfasser den Fallberichten Kriterien hinzu, anhand derer eine derartige Diagnose gestellt wird(40, 120):

1. Beide Karzinome müssen histologisch eindeutig als solche bewiesen sein.
2. Beide Karzinome müssen Anzeichen des intraduktalen Ursprungs zeigen.
3. Es sollte kein Lokalrezidiv oder keine lokale Metastase aus der einen Brust vorhanden sein, wenn die zweite Geschwulst kontralateral erscheint. Falls solche Metastasen vorkommen, muß entweder gezeigt werden, daß das Wachstum in der zweiten Brust intraduktalen Ursprungs ist, oder das zweite Karzinom muß histologisch vom ersten deutlich verschieden sein.

Diese Forderungen Gregory's(40) ergänzen Wolloch et al. (120) um ein weiteres Kriterium: Ein Karzinom kann als primär bezeichnet werden, wenn an ihm Veränderungen in situ gesehen werden. Dieser Nachweis gelang Wolloch et al. in Gewebeproben aus beiden Brüsten eines Patienten mit Mammakarzinom(F 69).

Beim Grad der Differenzierung eines Mammakarzinoms kommt es auf folgende Faktoren an: Anordnung der Zellen innerhalb der Gänge, Variation in Größe, Gestalt und Färbung der Kerne, Häufigkeit von hyperchromatischen und mitotischen Figuren(vermehrt und atypisch), Vergrößerung und stärkere Anfärbbarkeit der Nucleoli(Letzteres tritt bei M. Paget nicht auf.), Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns(38).

Hieraus ergibt sich der Grad der Differenzierung und damit der Malignität nach Visfeldt und Scheike(114):

Grad I - hoch differenziert;

Grad II - mittel differenziert;

Grad III - wenig differenziert.

Diese Einteilung mit von Grad I bis III zunehmender Malignität wird von einigen Pathologen zur Klassifizierung histologischer Präparate benutzt. Zumindest Donegan et al.(31) vertreten die Auffassung, daß eine hohe Differenzierung eine relativ gute Prognose erwarten läßt.

5. Differentialdiagnose

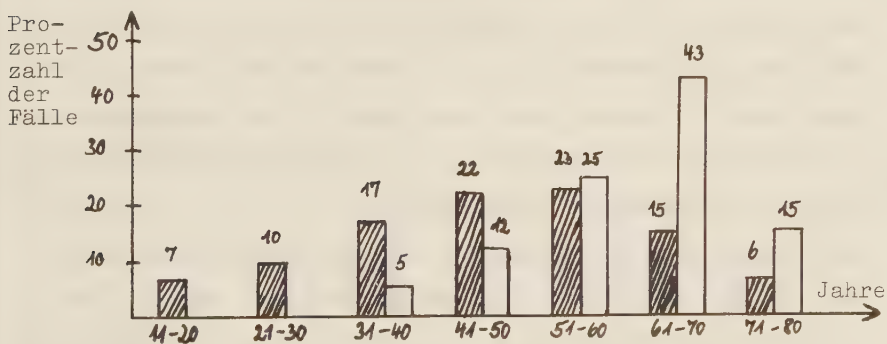
Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet das Mammarcarzinom des Mannes nur im Frühstadium(93), da bei fortgeschrittener Krankheit die Zeichen der Ulzeration, der Einziehung der Brustwarze oder der Haut leicht zur richtigen Diagnose führen. Eine Geschwulst der Brust kann aus unterschiedlichen Ursachen entstehen. In vielen Fällen handelt es sich um eine Pseudogynäkomastie infolge einer alimentär bzw. stoffwechselbedingten Adipositas. Sollte hier zusätzlich ein Karzinom im Frühstadium in der Brust sitzen, ohne Symptome und Zeichen zu bieten, so kann es freilich leicht übersehen werden.

Knoten und Schwellung der Brust entstehen oftmals aufgrund hormonaler Störungen unter dem Bild einer Gynäkomastie. Aus einem Symptom oder Zeichen allein wird man wohl kaum diese Diagnose stellen, sondern besser aus mehreren zusammen. Folgende Faktoren sprechen eher für eine Gynäkomastie: Junges Alter, bilaterale Lokalisation, Koinzidenz mit Östrogenbehandlung, gute Abgrenzbarkeit gegen die Umgebung, Schmerz

bei intakter Haut; Adhärenz an die Pektoralismuskulatur und blutige Sekretion sind dagegen selten. Letztere wurde an 218 Patienten mit Gynäkomastie von Sirtori et al.(98) nur einmal beobachtet. Auf ein Mammakarzinom deutet dagegen eine Kombination aus den folgenden Beobachtungen: Alter über 50 Jahre, einseitige Lokalisation - wenn auch gelegentlich bilaterale Karzinome vorkommen -, Adhärenz an die darüberliegende Areola und an die Pektoralismuskulatur, schlechte Abgrenzbarkeit gegen die Umgebung und blutige Sekretion(22).

Moss(73) hält bis zu einem Alter von 25 Jahren den Verzicht auf eine Operation in Zweifelsfällen für vertretbar, da es sich bei einer Geschwulst der Brust im jugendlichen Erwachsenenalter mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Gynäkomastie handelt. Sie soll während der Pubertät sogar bei 65% normaler Buben vorkommen(78). Im späteren Erwachsenenalter kann eine

Abbildung 2



Altersverteilung von 218 Fällen von Gynäkomastie  und 51 Fällen von Karzinom der männlichen Brust , nach Sirtori et al. (98)

Gynäkomastie genau so wie ein Mammakarzinom in Frage kommen, allerdings wurden zwei verschiedene Häufigkeitsgipfel in der

Altersverteilung entdeckt. Nach einer Skizze von Sirtori et al.(98) werden sie in der Abbildung 2 wiedergegeben. Aus der graphischen Darstellung geht hervor, daß der Häufigkeitsgipfel des Mammakarzinoms ein Dezennium später liegt als der der Gynäkomastie.

Wird eine Geschwulst beider Brüste entdeckt, dann kommt neben einer Gynäkomastie als weitere Differentialdiagnose die bilateralen Metastasen eines extramammären Primärtumors in Betracht. Bei einer skandinavischen Autopsieserie(9) mit 16 294 Personen, davon 7 165 mit Karzinom, fielen unter 2 195 metastasierenden Karzinomen 22 Männer mit Brustmetastasen auf, d. h. 1%. In 20 Fällen war die Primärgeschwulst ein Prostatakarzinom, das mit Östrogenen behandelt wurde. Deshalb hatte sich jeweils auf dem Boden einer Gynäkomastie eine Metastase gebildet. Sie war bei 15 Personen bilateral, bei fünf einseitig. Der Verfasser der Autopsiestudie(9) behauptet, eine Östrogen-therapie bei Prostatakarzinom könne die männliche Brust durch Induktion einer Gynäkomastie zur Prädispositionsstelle für Metastasen machen. Ebenso trägt nach Berge(9) die östrogenbedingte Verlängerung des Lebens dazu bei, daß der Prostatakarzinompatient die Metastasen noch "erlebt".

Sekretion aus der männlichen Brustdrüse spricht eher für ein Karzinom. Wie schon im Abschnitt über die Symptome erwähnt, ermittelten Treves et al.(108) in einer groß angelegten Studie bei nur 2,1% der Männer mit gutartigen Brusttumoren Sekretion aus der Mamille; dagegen boten 13,7% der Patienten mit einem Mammakarzinom dieses Zeichen. Auch anhand des Aussehens des Sekrets erhält man Hinweise in Richtung Benignität oder

Malignität. Bei einem Viertel der Patienten von Treves et al. (108) stand hinter der blutigen Sekretion eine benigne Brust-erkrankung, bei drei Viertel dagegen eine maligne. Rein seröses Sekret stammte in zwei Drittel der Fälle aus gutartigen Brustveränderungen, in einem Drittel aus Mammakarzinomen. Bei Milchsekretion überwogen die benignen Geschwülste; gemischte blutig-seröse oder blutig-purulente Sekrete waren stets ein Hinweis auf ein Mammakarzinom.

Ein M. Paget der Brust kann wegen der Rötung der Haut mit einem Ekzem oder mit einer Hautinfektion verwechselt werden, wie das in zwei Fällen geschah(6, F 70; 17, F 68). Die Palpation ermöglicht hier die richtige Diagnose, spätestens wenn der Erfolg einer Therapie mit Zinksalbe bzw. Antibiotika ausbleibt.

Als weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten kommen in Betracht(84): Abszesse, Epidermoidzysten, intraduktale Zysten, Lipome, Hämangiome, Lymphangiome und Papillome. Letztere können ebenso wie Mammakarzinome eine Sekretion zur Folge haben. Für Papillome und eine Reihe von anderen benignen Mammatumoren besteht die Gefahr der Entartung zum Karzinom oder Sarkom(96). Deshalb erscheint eine Beobachtung über längere Zeit und in Zweifelsfällen eine Exstirpation des Tumors mit anschließender Schnellschnittuntersuchung nötig.

Sarkome imponieren durch ein rapides Wachstum, das sich durch Schmerzen in der Brust bemerkbar macht. Der große sarkomatöse Primärtumor hat selten axillare, viel häufiger Fernmetastasen zur Folge, und zwar in Lunge, Leber und Gehirn. Sarkome sind nicht an die Haut fixiert, sie zeigen eine starke

Gefäßzeichnung und sind von glatter, prallelastischer Konsistenz(96).

III. Ätiologie

1. Genetische Faktoren

Seit Lacassagne(61) 1932 im Tierversuch Brustkarzinome durch Verfütterung von Östrogenen auslöste, hält die Diskussion über die Ätiologie des männlichen Mammakarzinoms an. Damals lag es nahe, aufgrund der experimentellen Ergebnisse eine erbliche Disposition zum Mammakarzinom anzunehmen.

Bei einem Mäusestamm nämlich, bei dem ohne exogene Hormonzufuhr die weiblichen Tiere zu 72% einem Adenokarzinom der Brustdrüse unterworfen sind, bildeten sich unter den Männchen nach fortdauernder Östronverabreichung ebenfalls Adenokarzinome. Sie durchliefen dieselben Stadien wie bei den Weibchen und führten schließlich nach eineinhalb Monaten zum Tode.

Da sowohl die Hormongabe als auch eine erbliche Veranlagung als Ursache der Tumorbildung in Frage kamen, wurde in einem zweiten Versuch ein Mäusestamm ausgewählt, bei dem die Weibchen normalerweise nur zu 2% an Brustkarzinom erkrankten. Auch hier starben alle männlichen Tiere an einem Mammakarzinom, allerdings viel später, nach etwa 13 Monaten, obwohl die gleiche Hormondosis verabreicht worden war.

Lacassagne wiederholte den Versuch an männlichen Mäusen eines dritten Stammes, bei dessen Weibchen nie Brustkrebs aufgetreten war. Nach sechs Monaten war weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren ein Anzeichen von Mammakarzinom zu erkennen. Bei den Männchen bemerkte man zwar schütterte und leicht aktive Gänge, doch änderte sich dieses Bild der Proliferation zwischen dem dritten und zwölften Monat nach Versuchsbeginn nicht, etwa in Richtung auf eine maligne Entartung.

Aus diesen Ergebnissen zog Lacassagne den Schluß, daß die Karzinomentwicklung des zweiten Stammes zu einem späteren Zeitpunkt als beim ersten Stamm auf erbliche Einflüsse zurückzuführen sei, ebenso das Ausbleiben von Mammakarzinomen beim genetisch völlig unbelasteten dritten Stamm. Der erbliche Faktor scheint also darin zu bestehen, daß Tiere aus genetisch unterschiedlichen Populationen auf gleiche Hormondosen unterschiedlich reagieren. Möglicherweise bauen die einzelnen Stämme die Östrogene unterschiedlich schnell ab, was auf genetisch determinierte Enzyme hindeutet.

Selbstverständlich lassen sich derartige Ergebnisse aus Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen,

und so ~~lehnen~~ einige Autoren eine mögliche Heredität der Disposition zum Mammakarzinom rundweg ab(50, 81). Trotzdem verdienen die Berichte Aufmerksamkeit, die von einem Mammakarzinom unter Blutsverwandten handeln. In der Literatur schwanken die Angaben über eine hinsichtlich des Mammakarzinoms positive Familienanamnese beträchtlich. Während Crichlow et al.(23) nur bei einem von 32 Männern einen Fall von Mammakarzinom unter Blutsverwandten herausfanden(F 54), eruierten Greening et al. (38), daß fünf von 19 Patienten Mütter oder Schwestern mit Brusttumoren hatten. Sinner(96) präsentiert unter 27 Patienten zwei, deren Mutter(F 36)bzw. Schwester(F 14) an einem Mammakarzinom litten.

In jüngster Zeit mehren sich die Berichte über Brüder, die beide an einem Mammakarzinom erkrankt sind: Schmitt et al.(94) erwähnen zwei Brüder, von denen der eine(F 61) ein undifferenziertes solides Karzinom des Stadiums II aufweist, der andere (F 62) ein szirrhöses Karzinom im Stadium I. Eine Schwester der beiden ist an einem Mammasarkom verstorben. Marger et al. (69) beschreiben die Mammakarzinomfälle zweier Brüder(F 102, F 103), von denen einer(F 103) zusätzlich drei Jahre zuvor ein Prostatakarzinom hatte. Everson et al.(33) präsentieren zwei Familien mit gehäuften Auftreten von Milchgangskarzinomen. In der ersten Familie erkrankten drei Brüder an einem Mammakarzinom, wobei zwei Töchter eines Patienten(F 106) fibrozystische Umwandlungen der Brust zeigten. In der zweiten Familie waren zwei Brüder und der Sohn(F 107) des einen befallen; dessen beide Söhne wiederum zeigten bereits im Alter von 23 bzw. 26 Jahren intraduktale Hyperplasie mit unregelmäßiger Epithel-

schichtung und Gynäkomastie. Teasdale et al.(105) stellten eine Familie vor, in der vier der sechs Geschwister an malignen Neubildungen erkrankten, darunter zwei Brüder an Mammakarzinom. Bei einem der Brüder(F 109) trat sechs Jahre nach der Mastektomie eine weitere primäre Geschwulst auf, ein Magenkarzinom. Außerdem fällt ein Mammakarzinom einer seiner Töchter im Alter von 26 Jahren auf.

2. Mammakarzinom und weitere Primärtumoren bei denselben Patienten

Bei männlichen Mammakarzinompatienten kommen gelegentlich eine oder mehrere Primärgeschwülste anderer Organe vor. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit Werten von 3,7%(96) bis 27%(69) beziffert, wobei die große Mehrzahl der Autoren Ergebnisse zwischen 7% und 10% präsentiert. Hier sollen zunächst die Zahlen genannt werden, die aus großen Serien stammen und daher am zuverlässigsten sind. Crichlow(22) fand unter 479 Patienten mit einem Mammakarzinom 44 oder 9,2%, die unter einem weiteren Primärtumor litten. Bei Huggins et al.(53) sind es 9,3%, bei Scheike(93) 26 von 257 Patienten oder 10%, bei Holleb et al.(50) 15 von 198 Patienten bzw. 7,5%, bei Treves et al.(107) 10 von 146 Patienten oder 6,5% und bei Panettiere(80) 26 unter 328 Patienten, was einen Prozentsatz von 7,5 ergibt.

Unter den hier ausgewerteten 110 Fällen finden sich 17 Patienten mit mindestens einem weiteren Primärtumor. Die Häufigkeit von 15,4% liegt über den durchschnittlichen Prozentzahlen der Literatur, s. o.! Vier der 17 Patienten hatten ein synchron wachsendes Mammakarzinom der gegenüberliegenden Brust (96, F 12; 85, F 47; 120, F 69; 12, F 100). Ein weiterer Pati-

ent wurde 1941 von einem Adenokarzinom der linken Brustdrüse befreit, 1963 wurde wegen eines Karzinoms des sigmo-rektalen Übergangs ein Anus praeternaturalis angelegt, und 1967 wurde schließlich eine Mastektomie rechts wegen eines weiteren primären Mammakarzinoms durchgeführt(40, F 50).

Eine besondere Häufung ist bei einem Patienten zu verzeichnen, der von 1950 bis 1969 nicht weniger als acht (Primär-)Tumoren hatte(16, F 56). In der Reihenfolge ihres Auftretens handelte es sich um ein Chordom des Os sacrum im Jahre 1950, zwei große Lipome der Lendenregion 1951, ein temporo-parietales Spongioblastom 1954, ein großes Lipom der rechten seitlichen Brustwand 1960, das 1962 rezidierte, ein Paget-Karzinom der rechten Mamille mit darunterliegendem intraduktalem infiltrierendem Karzinom und ein rezidivierendes Lipom 1966, ein papilläres Karzinom des rechten Schilddrüsenlappens mit Halslymphknotenmetastasen 1967 und endlich ein Paget-Karzinom der linken Mamille mit einem darunterliegenden Milchgangkarzinom 1969.

Die restlichen elf Patienten zeigten zusätzlich zu ihrem Karzinom der Mamma ausschließlich an anderen Organen weitere Primärtumoren: Zweimal ein Karzinom der Prostata vor(79, F 48; 69, F 103) und einmal nach(109, F 3) dem Mammakarzinom, ein Stimmbandkarzinom(96, F 20), ein Bronchuskarzinom(96, F 20), einmal gleichzeitig chronische lymphatische Leukämie(21, F 55), zwei später auftretende und mit Metastasen zum Tode führende Magenkarzinome(52, F 97; 105, F 109). Schließlich zeigten drei Patienten mit Klinefelter-Syndrom folgende weitere Primärtumoren: Einmal ein Prostatakarcinom und einen nicht näher klassi-

fizierten Nebennierenrindentumor(7, F 1), einmal gleichzeitig einen Interstitialzellen-Tumor des linken Hodens(30, F 53) und einmal ein früher aufgetretenes spinozelluläres Epitheliom der Zunge(10, F 80). Selbstverständlich können aus den wenigen Fällen keine Schlüsse gezogen werden, welche anderen Primärtumoren bei männlichen Mammakarzinompatienten am zahlreichsten vorkommen.

Die Häufung von Malignomen veranlaßte Panettiere(80) zu der Frage, ob Männer wegen eines an sich ungewöhnlichen Mammakarzinoms für weitere Krebskrankheiten prädisponiert seien. Die Prozentzahlen der Mammakarzinompatienten mit einer weiteren primären Neubildung bewegen sich in der Literatur jedoch meist zwischen 7 und 10% und damit in dem Rahmen, der auch bei verschiedenen anderen - "gewöhnlicher" erscheinenden - Neoplasmen für die Häufigkeit einer weiteren primären Geschwulst ermittelt wurde. Das Auftreten eines zusätzlichen Primärtumors scheint also nicht mit dem Mammakarzinom allein, sondern eher mit einer generellen Neigung zu malignen Neubildungen zusammenzuhängen.

3. Mammakarzinom und nicht tumoröse Erkrankungen

Eine Suche nach Krankheiten, die nicht dem Krebsgeschehen zugerechnet werden, bleibt bei Mammakarzinompatienten ziemlich unergiebig, da die meisten Autoren hierüber keine Angaben machen. Schottenfeld et al.(95) stellten eine Häufung von Orchitis und benignen Brusterkrankungen fest, die jeweils bei vier von 53 Mammakarzinompatienten in der Anamnese vorkamen. Stephenson et al.(101) bemerkten keinerlei Systemerkrankungen, außer Obesitas in 70% der Fälle. Auch Keller(56) ermittelte in

einer 190 Männer umfassenden epidemiologischen Studie keinen Zusammenhang mit irgendeiner Systemerkrankung.

Von vielen Autoren wurde die Frage gestellt, ob ein Trauma der Brust als ätiologischer Faktor in Betracht kommt, etwa im Sinne der Hyperregenerationstheorie der Pathologen. Noch in den dreißiger Jahren schien dies für Gilbert(36) sehr wahrscheinlich zu sein, hatte er doch in der Anamnese von 29% einer Patienten-Serie ein Trauma der Brust entdeckt. Auch die Beobachtung von Liechty et al.(64) sticht hervor, wonach gerade der jüngste (32-jährige) Patient einer Fallserie ein Mammakarzinom bekam, nachdem er sich ein Jahr zuvor einen Füllfederhalter in die linke Brust gerammt hatte.

Mitteilungen über derartige Verletzungen, seien sie nun durch einen Golfball, ein Geschoß, Rucksackriemen oder Hosen-träger verursacht, bemerkt man in der Literatur immer wieder. Unter den hier ausgewerteten 110 Fällen findet sich nur einmal die Erwähnung eines Traumas, 0,9% entsprechend. Es ist dabei von einem Bauern die Rede, den eine Deichsel an der linken Brust traf, und der ein Vierteljahr später bemerkte, daß die Brustwarze eingezogen und mit einem Schorf bedeckt war, offensichtlich aus einer eingetrockneten Absonderung der Brust(111, F 43).

Obwohl in manchen Fallserien öfter über vorangegangene Verletzungen berichtet wird, fehlt es vor allem in jüngerer Zeit nicht an kritischen Stimmen, welche ein Trauma als ätiologischen Faktor für ein Mammakarzinom ablehnen(22, 96). Dabei wird argumentiert, die Aufmerksamkeit des Patienten würde durch eine Verletzung auf eine schon bestehende maligne Verän-

derung der Brust gelenkt, die er sonst eben nicht so bald bemerkt hätte. Sei das Mammarkarzinom erst einmal entdeckt, so würde der Patient wegen seines Kausalitätsbedürfnisses das Trauma als ihm plausibel erscheinende Ursache anschuldigen. Außerdem müßte, wenn die Hypothese vom Trauma als ätiologischem Faktor richtig wäre, ein Mammarkarzinom etwa bei Berufsbuxern (Makrotrauma) und bei Schustern (Mikrotrauma) öfter als durchschnittlich in der Bevölkerung vorkommen, und davon kann keine Rede sein(96).

4. Hormonale Faktoren

Seit Lacassagne(61) durch fortgesetzte Östronverabreichung an männliche Mäuse Adenokarzinome verursacht hatte, konzentrierte sich die Diskussion um die Ätiologie des Mammarkarzinoms hauptsächlich auf den hormonalen Beitrag. Gregl et al. (39) nennen hierbei drei Gründe, warum das Mammarkarzinom mit seinen mutmaßlichen Beziehungen zum Endokrinium bei Männern seltener ist als bei Frauen:

1. In der Brustdrüse des Mannes fehlt das tubulo-alveoläre Gewebe, dafür tritt vermehrt Bindegewebe auf.
2. Rudimentäre Organe zeigen eine geringere Tendenz zu maligner Entartung.
3. Die ständig wechselnde hormonale Stimulation im Sinne eines adäquaten Reizeffekts fehlt.

Zudem ist es fraglich, ob die endogenen Östrogene allein zur Karzinomentstehung ausreichen. Sie scheinen eher für eine Synkarzinogenese in Betracht zu kommen.

In diesem Zusammenhang interessiert ein Patient mit Klinefelter-Syndrom(30, F 53), bei dem kurz nach der Entdeckung

eines Mammakarzinoms ein Interstitialzellentumor des linken Hodens auftrat. Dodge et al.(30) äußerten die Vermutung, daß der stark erhöhte Östriolspiegel des Urins auf die Hormonproduktion des Leydig-Zelltumors zurückzuführen sei. Gleichzeitig wurden erniedrigte Androgenwerte des Urins gefunden, was Dodge et al.(30) zu der Annahme veranlaßte, die Hormonabnormitäten hätten sowohl zum Mammakarzinom als auch zum Interstitialzellentumor geführt. Falls man andererseits den Östrogenen des Körpers eine karzinomerzeugende Rolle zubilligt, wäre auch die Interpretation denkbar, daß das aus dem Interstitialzellentumor stammende Östriol die Ursache des Mammakarzinoms darstellt. In diesem Fall bleibt freilich die Frage offen, warum der Leydig-Zelltumor nicht auch Androgene im Übermaß produzierte, sind doch die Zwischenzellen der Hoden ein Produktionsort für Östrogene wie für Androgene.

Eine, wenn auch sehr begrenzte, ätiologische Rolle der endogenen Östrogene liegt nahe. Eine isolierte Erhöhung der (Urin-)Östrogene jedoch ist für die Beurteilung einer hormonalen Normabweichung von geringerer Bedeutung als der Vergleich mit den Werten der Androgene oder deren Stoffwechselprodukte, der 17-Ketosteroide, im Urin. Derartige Untersuchungen liegen nur von einem Individuum mit dem Chromosomensatz 46 XY vor(76, F 79). Hier sind die Östrogenkomponenten Östradiol und Östriol an der oberen Normgrenze, die Werte für Östron, Testosteron und die 17-Ketosteroide normal.

Eine Untersuchung von Dao et al.(26) an sieben Mammakarzinompatienten ergibt in fünf Fällen erhöhte Werte für ausgedehntes Östron, Östradiol und Östriol im Urin, verglichen

mit einer Kontrollgruppe von sieben gesunden Männern. Ein Patient zeigt erhöhte Werte für Östron und Östradiol und erniedrigte für Östriol, ein weiterer erniedrigte Werte für Östron und Östradiol, aber erhöhte Werte an Östriol im Urin.

Sadoff et al.(88) registrieren ebenfalls erhöhte Östrogenwerte im Urin von drei Mammakarzinompatienten, ohne auf die einzelnen Hormonkomponenten einzugehen. Sadoff et al. bezweifeln aber, daß eine vermehrte Östrogenausscheidung für das Mammakarzinom spezifisch ist, und weisen darauf hin, daß sie auch bei anderen, meist malignen Tumoren, z. B. des Nierenbckens, des Kolons und des Pankreas vorkommt. Beim malignen Melanom hätten sogar neun von zehn Männern erhöhte Östrogenwerte des Urins.

Relativ häufig wurden hormonale Untersuchungen an Mammakarzinompatienten mit Klinefelter-Syndrom durchgeführt. Dabei fallen sowohl erhöhte Östrogenwerte im Urin bei normalen Ergebnissen für Androgene bzw. 17-Ketosteroide auf(33, F 106; 91, F 95) als auch normale Östrogenwerte bei erniedrigten Werten für Androgene bzw. 17-Ketosteroide(25, F 44; 85, F 47). Es handelt sich also in den genannten Fällen um ein relatives Überwiegen der Östrogene über die Androgene (s. a. Tab. 5!).

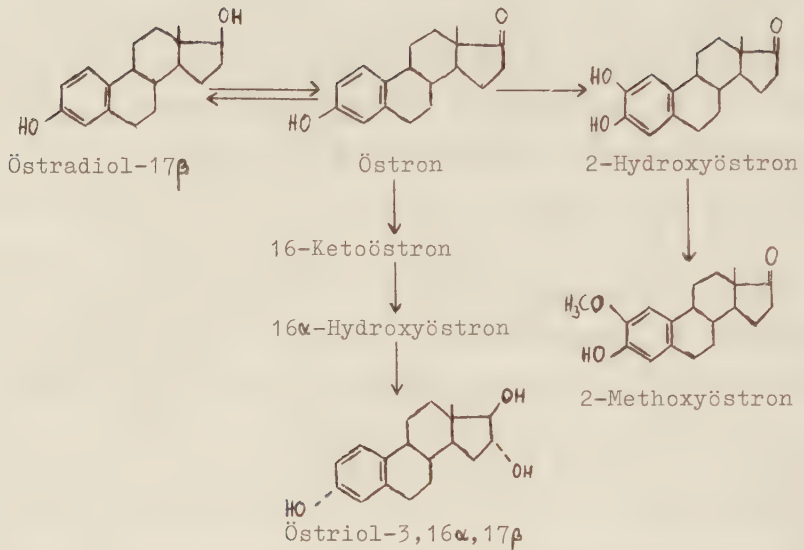
Hyperöstrogenismus durch Leberparenchymschaden ist nach El-Gazayerli et al.(32) ein denkbarer ätiologischer Faktor. Jedoch liegt aus jüngerer Zeit ein Ergebnis von 22 Männern mit hepatischer Insuffizienz nach chronischem Alkoholismus vor (58): Der Serumspiegel an Östradiol der Patienten der Patienten mit Leberzellschaden unterscheidet sich nicht von den Werten gesunder Männer, allerdings ist der Testosteronspiegel si-

gnifikant erniedrigt.

Calabresi et al.(129) vergleichen die Östrogene (Östron, Östradiol-17 β und Östriol) im Plasma von 17 Mammakarzinompatienten mit den entsprechenden Werten gesunder Männer. In allen 17 Fällen sind Östron, Östradiol-17 β und Östriol signifikant höher als beim Vergleichskollektiv (Beim Androstendion und Testosteron dagegen zeigen sich keine Unterschiede.).

Über den Östrogen-Stoffwechsel bei Mammakarzinompatienten liegen zwei Untersuchungen vor, die sich freilich gegenseitig nicht bestätigen. Zwei Forschergruppen ließen den Probanden eine bestimmte Dosis radioaktiv markierten Östradiols intravenös verabreichen und im 72- bzw. 48-Stunden-Sammelurin die radioaktiven Stoffwechselprodukte messen. Dabei fanden Zumoff et al.(122) bei sechs Mammakarzinompatienten, verglichen mit zwei Kontrollgruppen aus gesunden und an anderen malignen Tumoren leidenden Personen, erniedrigte Werte für Östron, das instabile 2-Hydroxyöstron und das stabile 2-Methoxyöstron, dagegen erhöhte Werte für Östriol. Daraus zogen Zumoff et al. den Schluß, daß bei männlichen Mammakarzinompatienten der Stoffwechselweg der 16 α -Hydroxylierung des Östrons zu Östradiol und weiter zum Östriol schneller beschritten wird als die 2-Hydroxylierung zu 2-Hydroxyöstron und 2-Methoxyöstron(s. a. Abbildung 3!). Die Faktoren Alter, Gewichtsverlust, Medikamenteneinnahme, Leber-, Nieren-, Herz-, Lungen- und Schilddrüsenerkrankheiten wurden als Ursache dieses speziellen Stoffwechselwegs ausgeschlossen. Zumoff et al. sahen daher eine Relation zwischen dem Mammakarzinom des Mannes und einem besonderen hormonalen Ausscheidungsmuster als gegeben an. Es bleibt offen,

Abbildung 3

Abbildung 3. Stoffwechselwege des Östradiol-17 β

ob dieses abnorme Bild der Hormonausscheidung typisch für eine ätiologische Beziehung ist oder eine Folge des männlichen Mammakarzinoms darstellt. Außerdem handelt es sich nur um eine Verschiebung der einzelnen Östrogenkomponenten zugunsten des Östriols, wobei dessen Anstieg dem Abfall der anderen Metabolite fast äquivalent ist; folglich ist die Menge der ausgeschiedenen Östrogene insgesamt nicht verändert.

In der zweiten und jüngeren Studie(90) erfaßt Scheike 19 männliche Mammakarzinompatienten und zwei Kontrollgruppen, die eine mit 19 altersgleichen gesunden Männern, die andere mit fünf an malignen, nicht endokrin bedingten Krankheiten leidenden Männern. Hier wurden die Metabolite Östron, 2-Methoxyöstron, Östradiol-17 β und Östriol im Urin bestimmt. Es zeigte

sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den drei Gruppen. Das führte Scheike(90) zu dem Schluß, daß bei Männern mit Mammakarzinom kein spezifisches Ausscheidungsmuster von Östrogenen und kein spezifischer Östradiol-17 β -Metabolismus besteht.

Zur Frage der endogenen Karzinomentstehung ist ein Beitrag von Schottenfeld(95) erwähnenswert, der in den Anamnesen von 53 Mammakarzinompatienten viermal Orchitis, einmal Orchiektomie und viermal eine gutartige "Erkrankung" der Brust ermittelte, alles Hinweise auf hormonale Störungen. Unter den hier bearbeiteten 110 Fällen findet sich auch ein Patient, dessen Hoden im Alter von 16 Jahren als Mumps-Komplikation entzündet waren(76, F 79). Die unfruchtbare Ehe des Patienten, das Fehlen von Samenzellen, die Abnahme der Brustbehaarung bis zum völligen Verschwinden und nicht zuletzt die atrophisch gewordenen Hoden wiesen auf eine endokrine Störung, bis mit 53 Jahren schließlich ein Milchgangkarzinom auftrat.

Bei der Diskussion um die ätiologische Rolle der Östrogene konzentriert sich das Hauptinteresse freilich auf exogen zugeführte Östrogene, die sich in der Therapie des Prostatakarzinoms bewährten. Während bis zur Mitte der fünfziger Jahre durch die Östrogentherapie eines Prostatakarzinoms ausgelöste "Mamma-Karzinome" als vermeintliche Primärtumoren häufig beschrieben wurden, stellte Benson(8) 1957 in einer kritischen Durchsicht der Literatur fest, daß es sich hierbei meist um Metastasen eben dieser Prostatakarzinome handelte. Es stammen nämlich etwa 90% der metastatischen Geschwülste der männlichen Mamma von Prostatakarzinomen(9). Inwieweit die Östrogene dabei über die Bildung einer Gynäkomastie hinaus eine Rolle spielen, wird an anderer Stelle noch zu durchleuchten sein.

Seit Benson's Erkenntnissen erschienen in der Literatur nur noch wenige Fällen von histologisch bestätigtem primärem Mammakarzinom nach Östrogentherapie. In einem Fallbericht von

1969(79, F 48) ist von einem 71-jährigen Patienten die Rede, der wegen eines Adenokarzinoms der Prostata jahrelang ununterbrochen mit wechselnden Dosen (zwischen 30 und 5 mg/Tag) Diäthylstilböstrol behandelt wurde. Nach einem Jahr entwickelte sich eine beidseitige Gynäkomastie und nach vier Jahren eine Exkoration der rechten Brustwarze als erstes Symptom eines Paget-Karzinoms. Es vergingen weitere zwei Jahre, in denen der exkorierte Bezirk wuchs, bis die Diagnose mittels Biopsie gestellt und eine radikale Mastektomie in Angriff genommen wurde. Da sich im histologischen Schnitt Stellen eines carcinoma in situ zeigten, wurde die Diagnose "primäres Mammakarzinom" (hier ein intraduktales Karzinom vom Komedotyp mit Paget-Karzinom der Mamille) als gesichert angesehen.

Im Jahre 1968 wurde aus Großbritannien über zwei Mammakarzinompatienten berichtet, die eine chirurgische "Geschlechtsumwandlung" vom Mann zur Frau an sich hatten durchführen lassen(102, F 45, F 46). Beide rieben die Brusthaut nach der Kastration und der Mammaplastik mit Östrogencreme ein. Sie nahmen auch jahrelang Östrogene zu sich, der eine Patient(F 45) sogar Ovulationshemmer. Zusätzlich implantierten sie sich subkutan wiederholt Östrogenkügelchen. In beiden Fällen war die "Geschlechtsumwandlung" etwa mit 25 Jahren durchgeführt worden, mit jeweils 30 Jahren wurde ein Adenokarzinom manifest, das in wenigen Wochen bzw. Monaten zum Tode führte. Kurz zuvor brachte die Suche nach dem Geschlechtschromatin ein negatives Ergebnis, was die Patienten als männliche Individuen charakterisierte. Weitere Untersuchungen nach dem chromosomalen Geschlecht unterblieben jedoch. Symmers(102)

weist darauf hin, daß die Lücken in den Krankengeschichten noch größer sind. Vor allem die Namen und die Dosierungen der Östrogene sind unbekannt, ebenso die Zusammensetzung der "Pille" des einen Patienten(F 45).

In einer Fallserie von 1967(64) wird ein Patient erwähnt, der zur Behandlung eines Prostatakarzinoms 5 mg/die eines Östrogenpräparats (Chlorotrianisene=TACE) bekam, nachdem bereits eine bilaterale Orchiektomie ausgeführt worden war. Der 75-jährige Mann entwickelte eine Gynäkomastie und ein Mammakarzinom; weitere Angaben hierüber sind nicht verfügbar.

Dasselbe Präparat Chlorotrianisene=TACE erhielt ein Patient(69, F 103) nach einer bilateralen Orchiektomie wegen eines Adenokarzinoms der Prostata drei Jahre lang, bis es wegen der Entdeckung einer Masse in der Brust sich als notwendig erwies, das Präparat abzusetzen. Die histologische Diagnose hebt das Ausgehen des infiltrierenden Mammakarzinoms vom Gängepithel ausdrücklich hervor. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß der Bruder des Patienten(F 102) Jahre zuvor ebenfalls von einem infiltrierenden Adenokarzinom der Brust betroffen war - offenbar ohne Östrogenverabreichung.

Schließlich berichtete Cortese(19) 1971 über einen Prostatakarzinompatienten, der einer Kastration und anschließend einer fünfmonatigen Östrogentherapie unterzogen wurde, bis ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Zu diesem Zeitpunkt entdeckte man bereits Metastasen in Lymphknoten, Knochen und Leber. Einer einfachen Mastektomie folgte nach einem Monat eine Hypophysektomie, dennoch starb der Patient vier Monate später am primären, infiltrierenden duktalem Mammakarzinom.

Obwohl angesichts der oben geschilderten Fälle ein Zusammenhang zwischen Östrogentherapie und Mammakarzinom des Mannes angenommen werden kann, läßt sich nach der Meinung einiger Autoren(50, 62, 77) dennoch keine Kausalität daraus ableiten, da es sich um Einzelfälle handelt. Ein weiteres Argument für eine nur begrenzte ätiologische Rolle der Östrogene ergibt sich aus ihrer palliativen Funktion bei einigen inoperablen Fällen(19; 54, F 41; 94, F 57; 57, F 71, F 72).

Als die Östrogentherapie des Prostatakarzinoms immer weitere Verbreitung fand und eine Häufung der Geschwülste der männlichen Brust konstatiert wurde, lag es nahe, daß es sich um primäre, hormoninduzierte Mammakarzinome handeln müsse. Zur Klärung des Zusammenhangs wurden in einer Erhebung in den USA 150 Urologen befragt, die 17 000 Prostatakarzinompatienten mit Östrogenen behandelt hatten. Es stellten sich aber nur zwei Fälle eines primären Mammakarzinoms heraus(50, 96). Auch dieses Ergebnis stützt die These von der begrenzten ätiologischen Rolle der Östrogene.

Bei der Frage nach der Bedeutung der Androgene für das Mammakarzinom beim Mann äußerte Treves(109) die Vermutung, daß sie zwar nicht karzinomauslösend wirken, daß sie aber für das fortgesetzte Tumorwachstum verantwortlich sind. Den Androgenen wird zudem in den Fällen mit Skelettmetastasen ein verstärkter Knochenabbau nachgesagt, was zur Hyperkalziämie und Hyperkalziurie führt. Dieser Effekt läßt sich indirekt durch ein Absinken des Kalziumspiegels im Serum und Urin nach bilateraler Orchiektomie beweisen(63, F 51).

Untersuchungen über die Androgene oder deren Stoffwechsel-

produkte, die 17-Ketosteroide, wurden in 13 Fällen der vorliegenden Arbeit berichtet, s. a. Tabelle 5! Darunter sind nur zwei Patienten mit dem Chromosomenmuster 46 XY vertreten, zweimal kommen Mosaik vor: 46 XY/ 47 XXY(16, F 56) und 46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY(54, F 41). Die restlichen Fälle machen ausschließlich Klinefelter-Individuen mit der Chromosomenkonfiguration 47 XXY aus. Bei allen Klinefelter-Patienten sind die Werte der 17-Ketosteroide im Urin erniedrigt, mit einer Ausnahme(F 95); in den Fällen von Mosaik sind sie einmal erhöht(F 56) und einmal innerhalb des Normbereichs(F 41). Der Wert der 17-Ketosteroide des Patienten mit dem Chromosomenmuster 46 XY liegt an der oberen Normgrenze(F 79). Bei drei Klinefelter-Patienten(28, F 78; 30, F 53; 41, F 110) sind die Werte für einzelne Androgene erniedrigt, teils im Plasma, teils im 24-Stunden-Sammelurin. Bei dem einen Patienten mit dem Chromosomenmuster 46 XY(F 79) wurde der Testosteronspiegel des Plasmas bestimmt und für normal befunden.

Umfangreichere Untersuchungen über das Testosteron und seinen Stoffwechsel, insbesondere den Abbau zu den einzelnen 17-Ketosteroiden, liegen nur von gesunden Personen vor, s. a. Abbildung 4! Die Ergebnisse sind aber dennoch erwähnenswert, u. a. weil eine Änderung des Östradiol/Testosteron-Quotienten im Plasma von ätiologischer Bedeutung sein könnte.

Nach einer von Vermeulen et al.(113) an 154 Männern zwischen 20 und 90 Jahren durchgeführten Studie bleiben sowohl der Plasma-Testosteron-Spiegel als auch die Konzentration des freien, d. h. nicht proteingebundenen Testosterons von der Pubertät bis zum Alter von etwa 50 Jahren ziemlich konstant, sinken aber vom Beginn der sechsten Lebensdekade an fortwährend ab, wenn auch innerhalb einer großen Spannweite. Das freie Testosteron fällt nicht nur wegen der Verminderung des

Abbildung 4

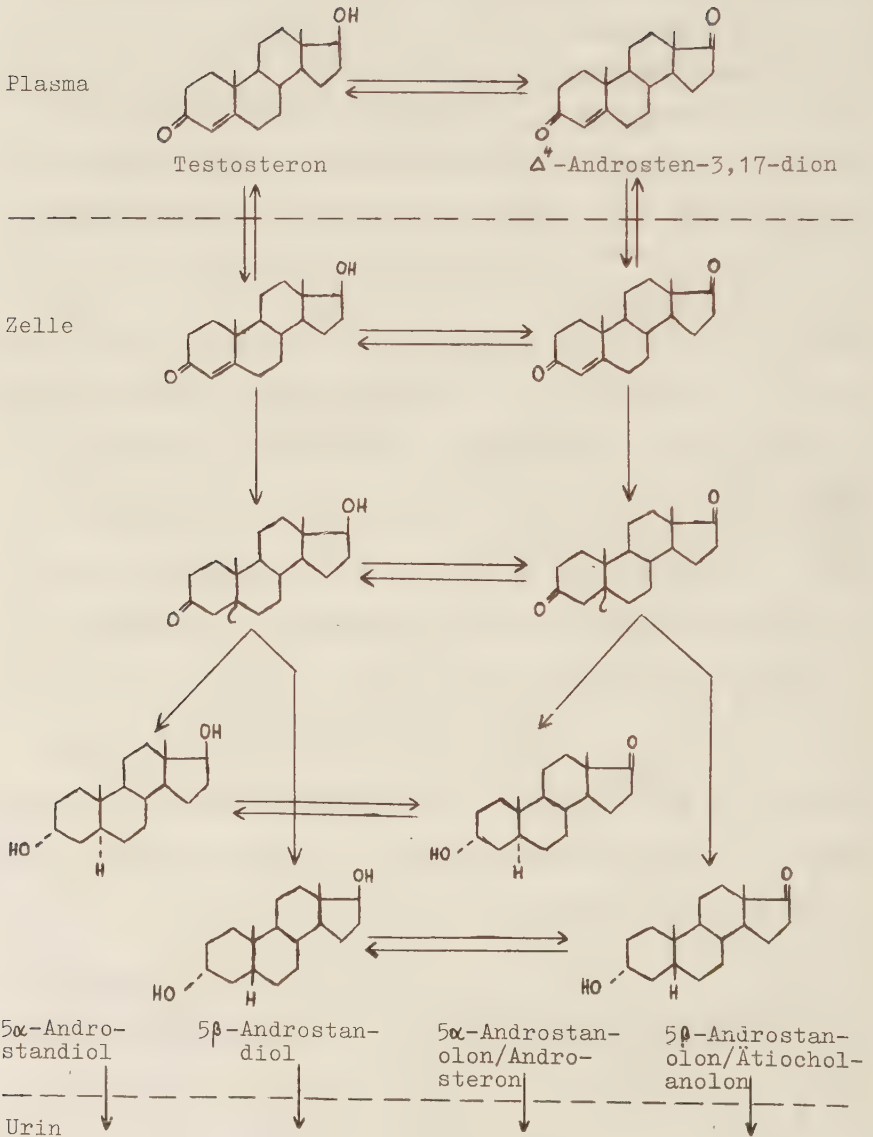


Abbildung 4. Abbauewege des Testosteron und des Androstendion zu den 17-Ketosteroiden.

Plasma-Testosterons ab, sondern auch wegen der gesteigerten Bindungskapazität der Plasmaproteine. Diese erhöht sich möglicherweise sekundär wegen des verminderten Angebots an Testosteron oder aufgrund einer Veränderung des Östradiol/Testosteron-Quotienten. Angesichts der progredient geringeren Wirkung der Androgene ab dem Alter von 50 Jahren vermuten Vermeulen et al.(113) neben der verstärkten Bindung des Testosterons an Plasmaproteine eine Abnahme spezifischer Androgenrezeptoren der Zielorgane, also der von Androgenen beeinflussbaren Gewebe.

Bedenkt man, daß die meisten Fälle von Mammakarzinom bei Männern jenseits des 50. Lebensjahrs auftreten, so kann man eine ätiologische Rolle der Östrogene im Sinne eines relativen Übergewichts in Betracht ziehen, zumal Vermeulen et al. (113) in der genannten Studie bei gesunden Männern über 50 Jahren ein Hormonmuster eruierten, das dem von normalen Frauen oder von Männern mit Hypogonadismus oder Östrogenbehandlung mit steigendem Alter zunehmend ähnelt. Es ist durch ein relatives Ansteigen der 5β - über die 5α -Metabolite der Androgene gekennzeichnet. Bei Frauen, bei Männern mit Hypogonadismus, testikulärer Feminisierung und nach Östrogentherapie sowie vor der Pubertät ist das 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol im Urin niedrig. Alle diese Zustände sind gleichzeitig durch eine erhöhte Testosteronbindungskapazität der Plasmaproteine charakterisiert. Da wahrscheinlich mehr als 50% des 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol im Urin aus dem extrahepatischen Stoffwechsel des Testosterons in den Zielorganen stammt, bedeutet das relative Überwiegen des 5β -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol über das 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol etwa ab dem 50. Lebensjahr ein Nachlassen des extrahepatischen Testosteronstoffwechsels und eine Abnahme des freien Testosterons im Plasma. Zur Stützung dieser Theorie führen Vermeulen et al.(113) die statistisch signifikante Korrelation an, die sie zwischen dem freien Testosteron im Plasma und der Menge von 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol im Harn entdeckten. Im Alter sinkt also das ausschließlich in Geweben mit Androgenrezeptoren entstehende Stoffwechselprodukt des Testosterons, das 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol ab, was zum relativen Überwiegen der 5β -Metabolite beiträgt, die im Gegensatz hierzu in der Leber aus dem Testosteron hervorgehen.

Zusammenfassend läßt sich zur Rolle der Hormone in der Ätiologie Folgendes festhalten: Die ätiologische Rolle der Östrogene ist allenfalls in wenigen Einzelfällen erwiesen (102, F 45, F 46; 79, F 48), bei einigen anderen Patienten sprechen nur gewisse Indizien für eine hormonale Ätiologie. Als Beispiele können die Patienten mit Klinefelter-Syndrom gelten, die erhöhte Meß-Werte der Östrogene im Urin aufweisen (s. a. Tabelle 5!).- bei erniedrigten Werten der 17-Ketoste-

roide im Urin; desgleichen ist jener Patient erwähnenswert (76, F 79), der in der Anamnese Orchitis angab, sowie die Beobachtung Schottenfeld's et al.(95) der Häufung von Hodenerkrankungen in der Vorgeschichte von Mammakarzinompatienten.

Für einen hormonalen Beitrag zur Ätiologie spricht zudem die Tatsache, daß die höchste Inzidenz in der sechsten Dekade des Lebens liegt, und daß das Durchschnittsalter von 88 der hier ausgewerteten 110 Fälle 58,8 Jahre beträgt. In diesem Lebensalter verringert sich das freie Testosteron im Plasma, und das Hormonmuster der Testosteron-Metabolite beginnt dem normaler Frauen oder dem von Männern mit Hypogonadismus, testikulärer Feminisierung, Östrogentherapie oder von Knaben zu ähneln(113).

Eine hormonale Abhängigkeit des Mammakarzinoms beim Mann läßt sich nach Auffassung von Li et al.(63) indirekt durch eine Besserung der Krankheit mit Hilfe der endokrinologischen Chirurgie beweisen; in der Reihenfolge des Vorgehens genannt, versteht man darunter Orchiektomie, Adrenalektomie und Hypophysektomie. Diese ablativ Therapie führt freilich nicht in allen Fällen zum Erfolg oder auch nur zu subjektiver Besserung.

Auch für die in einer Hypothese(109) angenommene spezifische Rolle der Androgene, das Unterhalten des Tumorwachstums, existieren in einigen Fällen Indizien: Durch Therapie mit gegengeschlechtlichen Hormonen, seien es Östrogene(54, F 41), sei es Progesteron(35, F 38), wurde das Fortschreiten des Tumorwachstums gehemmt und eine objektive Besserung erzielt. Östrogenzufuhr hemmt die Testosteronproduktion.

5. Die Gynäkomastie und ihre Beziehung zum Mammakarzinom

In zahlreichen Veröffentlichungen wird die Frage nach einem Zusammenhang von Gynäkomastie und Mammakarzinom aufgeworfen. Für erstere sind hormonale Ursachen verantwortlich, für letzteres könnten hormonale Ursachen verantwortlich sein. Ein Übergang einer Gynäkomastie in ein Mammakarzinom wird diskutiert.

So beschrieb Lyall(67) 1947 einen Patienten mit disseminiertem Chorionkarzinom des linken Hodens. Die vom Tumor produzierten Östrogene waren vermutlich die Ursache einer beidseitigen Gynäkomastie. Der histologische Schnitt enthüllte in den Brüsten Gänge und Azini, die von losem faserigem Stroma umgeben waren, sowie anaplastische Veränderungen des Epithels. An einem Punkt hatte diese Anaplasie das Stadium definierter Malignität erreicht. Das Karzinom der Brust zeigte keine Ähnlichkeit mit dem Chorionkarzinom und war histologisch deutlich sichtbar aus Brustgewebe entstanden.

Dies ist der einzige histologisch nachgewiesene Fall eines Übergangs von einer Gynäkomastie zu einem Mammakarzinom. Obwohl auch andere Autoren(64, 98) bei Gynäkomastie Veränderungen des Gewebes feststellten, z. B. Proliferation von Stroma und Milchgängen, Epithelhyperplasie und Gangpapillombildung, sehen sie doch - mit wenigen Ausnahmen(36, 64, 71) - den Beweis für eine ätiologische Beziehung zwischen Gynäkomastie und Mammakarzinom als nicht erbracht an. Die Gynäkomastie wird allerdings vielfach als präaligner Zustand oder Präkanzerose bezeichnet(64, 92) Diese Behauptung wird durch folgen-

de Ergebnisse Scheike's et al.(92) belegt:

1. Epithelatyypien in den Milchgängen beim Zusammentreffen von Gynäkomastie und Mammakarzinom.
2. Signifikant niedrigeres Durchschnittsalter bei Mammakarzinomfällen mit zusätzlicher Gynäkomastie gegenüber den Patienten mit Mammakarzinom allein: 55,4 Jahre gegenüber 64,8 Jahre (Diese Beobachtung kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Das Durchschnittsalter der 20 Patienten mit zusätzlicher Gynäkomastie beträgt hier 59,0 Jahre, das aller 88 Mammakarzinompatienten, deren Angaben verfügbar sind, 58,8 Jahre.).
3. Höheres Verhältnis der Inzidenz von männlichem zu weiblichem Mammakarzinom (1:15 statt 1:100) und niedrigeres Durchschnittsalter der männlichen Mammakarzinompatienten in Ägypten(32), einem Land mit gehäuften Auftreten sowohl von Gynäkomastie als auch von Mammakarzinom.
4. Klinefelter-Patienten, die ja meist eine Gynäkomastie haben, erkranken häufiger an einem Mammakarzinom als Männer mit dem Chromosomenmuster 46 XY.

Im Gegensatz dazu sieht eine Reihe von Autoren keinen Zusammenhang zwischen Gynäkomastie und Mammakarzinom, sondern nur ein zufälliges Zusammentreffen(38, 54, 73, 109). Diese Widersprüchlichkeit äußert sich auch in den sehr unterschiedlichen Angaben über die Häufigkeit von Gynäkomastie bei Mammakarzinompatienten in der Literatur, zusammengestellt in der Tabelle 7.

Tabelle 7

Häufigkeit von Gynäkomastie unter 110 Patienten, im Vergleich zu den Ergebnissen aus 8 Fallserien

Beschreiber, Jahr, Literatur- verzeichnis ¹ Nr.	Zahl der Mammakarzinom- patienten		
	insgesamt	mit Gynä- komastie	%
Gilbert, 1933(36)	47	9	19
Sinner, 1961(96)	27	8	29,6
Schottenfeld et al., 1963(95)	53	4	7,5
Corwin et al., 1967(20)	15	1	6,7
Liechty et al., 1967(64)	40	7	21
Holleb et al., 1968(50)	198	2	1
Norris et al., 1969(77)	113	6	5
Scheike et al., 1973(92)	187	21	16
Ergebnisse dieser Arbeit, 1978	110	20	18,2

Die Ursachen der Gynäkomastie sind in zehn der 20 Fälle nicht überliefert, bei einem Patienten(79, F 48) folgte sie einer jahrelangen Diäthylstilböstroltherapie eines Prostatakarzinoms; die restlichen neun Fälle ereigneten sich bei Klinefelter-Patienten. Bei zwei Klinefelter-Individuen fehlte eine Gynäkomastie, bei zwei weiteren liegen keine Angaben vor.

6. Das Klinefelter-Syndrom und seine Beziehung zum Mammakarzinom

Angesichts der Häufigkeit der Gynäkomastie bei Klinefelter-Patienten stellt sich die Frage, ob die ihr zugrundeliegende Störung des Hormonmusters hier besonders oft zu einem Mamma-

karzinom führt. Tatsächlich fallen erniedrigte Werte der 17-Ketosteroide auf - bei Werten der Gesamtöstrogene innerhalb des Normbereichs(F 44, F 47, F 78), s. a. Tabelle 5! Dasselbe gilt für einige Fälle(F 39, F 40), bei denen Angaben über die Östrogene fehlen. In einem Fall(F 110) wird ein erniedrigter Plasma-Testosteronspiegel mitgeteilt, in einem weiteren Fall (F 53) erniedrigte 17-Ketosteroide und Androgene im Urin bei erhöhtem Urin-Östriolspiegel. Normale 17-Ketosteroide zeigen zwei Klinefelter-Patienten(F 95, F 106) und ein Patient mit Mosaizismus(F 41). Bei einem zweiten Mann mit Mosaizismus (F 56) sind die 17-Ketosteroide des Urins erhöht.

Typisch für das Hormonmuster eines Klinefelter-Patienten sind die erhöhten Werte der Gesamtgonadotropine im 24-Stunden-Sammelurin oder die erhöhten Werte ihrer einzelnen Komponenten FSH und LZSH(F 79, F 110) im Plasma. Eine Beurteilung der Ergebnisse der in der Tabelle 5 aufgeführten Patienten bereitet aber Schwierigkeiten, weil die Benennungseinheiten der einzelnen Autoren unterschiedlich sind und Angaben über Normalbereiche jedes einzelnen Untersuchers oft fehlen. Jackson et al.(54) kommentieren die Gonadotropinwerte von drei Klinefelter-Patienten als hoch(F 39), was man bei primärem Hypogonadismus erwartet, als normal(F 40) und als erniedrigt (F 41). Allerdings liegt im letzteren Fall ein Mosaik mit dem Chromosomenmuster 46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY vor.

Diese drei Klinefelter-Patienten entdeckten Jackson et al. (54) in einer Gruppe von nur 21 Männern mit Mammakarzinom, was eine außerordentlich hohe Inzidenz darstellt. Dieses auffällige Ergebnis veranlaßte seit 1965 einige Autoren, ihrer-

seits unter Mammakarzinompatienten nach der Chromosomenkonstellation 47 XXY und dem Barr-Körperchen zu suchen oder die Diagnose "Klinefelter-Syndrom" zumindest klinisch zu stellen. Dabei entdeckten Nadel et al.(74) 1967 keinen einzigen Klinefelter-Patienten unter 16 Männern mit Mammakarzinom, räumten aber ein, daß die Ergebnisse von Jackson et al.(54) damit nicht in Zweifel gezogen, sondern nur modifiziert wurden, denn drei Klinefelter-Patienten unter nunmehr insgesamt 37 Mammakarzinomkranken sei immer noch eine auffallend hohe Zahl. 1971 ergänzten Harnden et al.(46) diese Untersuchungen durch ihre eigenen, die sie an 150 Mammakarzinompatienten durchgeführt hatten. Darunter fanden sie fünf Klinefelter-Patienten, so daß sich die Zahl der Personen mit systematischer Erforschung des chromosomalen Geschlechts auf 187 und die der Individuen mit dem Chromosomenmuster 47 XXY auf acht erhöhte. Daraus errechneten Harnden et al.(46), nachdem sie den Fall von Mosaizismus 46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY(50, F 41) eliminiert hatten, eine Inzidenz von 37,6 Klinefelter-Patienten auf 1000 Mammakarzinomträger, während die Chromosomenkonstellation 47 XXY nur bei 1,9 von 1000 männlichen Neugeborenen vorkommt.

Diese Ergebnisse werden durch Scheike's et al.(91) Auswertung von 242 Mammakarzinomfällen bestätigt. Unter ihnen befinden sich neun mit dem Chromosomenmuster 47 XXY, das sind 3,7%, fast genau so viele wie die 3,76% aus der Sammelstudie von Jackson et al.(54), Nadel et al.(74) und Harnden et al.(46). Scheike et al.(91) errechneten, daß Klinefelter-Individuen 20mal öfter an einem Mammakarzinom erkranken als Männer mit der Chromosomenkonstellation 46 XY und daß diese Häufig-

keit bereits 20% der Häufigkeit von Mammakarzinomfällen bei Frauen ausmacht, verglichen mit einer Inzidenz von 1% normaler XY-konfigurierter Männer unter den Mammakarzinomfällen beider Geschlechter zusammen.

Aus einer epidemiologischen Studie von Keller(56) aus dem Jahre 1967 leitet sich aus 181 Mammakarzinompatienten eine Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms von ca. 2% her; weitere systematische Nachforschungen nach dem chromosomalen Geschlecht werden nicht berichtet. Trotzdem kann aufgrund der oben dargestellten Untersuchungen die Folgerung von vier Autoren(46, 54, 74, 91) übernommen werden, daß ein Mammakarzinom unter Klinefelter-Patienten deutlich öfter vorkommt als unter Männern mit dem Chromosomenmuster 46 XY.

Hervorzuheben ist jener Klinefelter-Patient(30, F 53), bei dem ein Karzinom der linken Brust und vier Monate später ein Interstitialzellentumor des linken Hodens manifest wurde. Angesichts der erniedrigten Androgen- und 17-Ketosteroidwerte und der erhöhten Östriolwerte des Urins (s. a. Tabelle 5!) scheinen hormonale Faktoren der Ätiologie naheliegend zu sein.

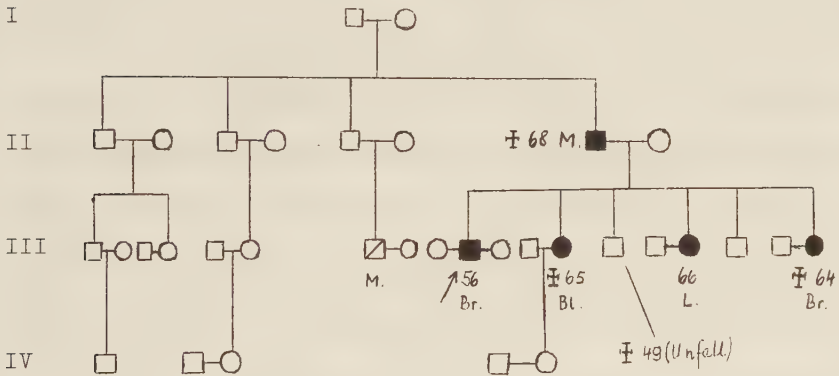
Bemerkenswert erscheint auch jener Klinefelter-Patient(16, F 56), der im Laufe von 19 Jahren acht Primärtumoren entwickelte, darunter ein papilläres Adenokarzinom der Schilddrüse, eines Organs also, das dem Endokrinium angehört. Drei weitere Klinefelter-Patienten litten unter einem Mammakarzinom der kontralateralen Brust(85, F 47), einem Prostatakarzinom und einem Nebennierenrindentumor(7, F 1) bzw. einem spinözellulären Epitheliom der Zunge(10, F 80).

Diese Ergebnisse bedeuten eine auffallend starke Häufung von zusätzlichen Primärgeschwülsten bei Klinefelter-Patienten mit Mammakarzinom. Unter den hier ausgewerteten 110 Fällen zeigten 17 mindestens einen weiteren Primärtumor, davon entfallen allein fünf auf Personen mit dem Chromosomenmuster 47 XXY. Möglicherweise handelt es sich hier um eine verstärkte Neigung der Klinefelter-Patienten zu malignen Neubildungen.

In diesem Zusammenhang erscheint auch jener Patient mit dem Chromosomenmuster 47 XXY bemerkenswert, in dessen Verwandtschaft fünf maligne Geschwülste auftraten (68, F 99): Je ein Magenkarzinom beim Vater und bei einem Cousin sowie ein Mammakarzinom, ein Blasenkarzinom bzw. ein Leiomyosarkom des Dünndarms bei den drei Schwestern, während die zwei Brüder, zumindest bis zum Zeitpunkt der Abfassung der Studie, von malignen Neubildungen verschont blieben (s. Abbildung 5!).

Abbildung 5

Stammbaum einer Familie mit gehäuftem Auftreten maligner Tumoren (nach H. T. Lynch et al. (68))



Zeichenerklärung:

nicht von Krebs befallen

histologisch verifizierter Krebs

Krebs aus der Krankengeschichte,
kein histologischer Beweis

Alter in Jahren

männlich weiblich



=F 99; Br.=Brustkrebs; Bl.=Blasenkrebs; M.=Magenkrebs;
L.=Leiomyosarkom des Dünndarms

Lynch et al. (68) vermuten daher familiäre und offensichtlich genetische Faktoren, die zu einer Neigung nicht nur zum Mammakarzinom, sondern zu Krebskrankheiten überhaupt führen. Sie nehmen an, der familiäre Faktor habe etwas mit den beiden

X-Chromosomen zu tun, die normalerweise ebenso bei Frauen wie bei Klinefelter-Männern vorkommen. Tatsächlich sind alle vier Geschwister mit zwei X-Chromosomen von einem malignen Tumor befallen.

7. Bestrahlung und Mammakarzinom

Bislang sind die Fälle von sechs Mammakarzinompatienten beschrieben, deren Erkrankungen auf Bestrahlungen zurückzuführen sind(22; 29, F 105; 65; 95). Als Gründe für eine derartige Behandlung werden mediastinales Lymphom, vergrößerte Thymusdrüse im Säuglingsalter(F 105), Ekzem bzw. Gynäkomastie genannt. Auffällig ist die in einigen Fällen jahrzehntelange beschwerdefreie Zeit bis zur Manifestation des malignen Prozesses; es werden 18(F 105), 20, 34 und 35(22) Jahre angegeben. In dem Fall der vergrößerten Thymusdrüse des Säuglings (29, F 105) wird die Herddosis auf die vordere Brustwand mit ca. 450 rad beziffert.

8. Sonstige ätiologische Faktoren

Beim Mammakarzinom der Frau wird seit einigen Jahren eine Virusätiologie diskutiert. Die Viren werden angeblich mit der Muttermilch aufgenommen und lösen im weiteren Verlauf des Lebens die bösartige Geschwulst aus. Tatsächlich wurden in menschlicher Muttermilch elektronenmikroskopisch Partikel entdeckt, die den bei Mäusen mammarkarzinomauslösenden Viren morphologisch ähnlich sind und am häufigsten in der Milch von Gruppen von Frauen mit hoher Inzidenz des Mammakarzinoms nachgewiesen wurden.

Unter den männlichen Mammakarzinompatienten interessiert deshalb ein Fall eines Klinefelter-Patienten(28, F 78), der im Alter von 54 Jahren erkrankte; er war sechs Monate lang aus der Mutterbrust gestillt worden. Sein eineiiger Zwillingsbruder, der die ersten sechs Lebensmonate ebenso ernährt worden war, erkrankte - zumindest bis zum Alter von 57 Jahren - nicht. Unter der Voraussetzung, daß beide das Virus aufgenommen haben müßten, das im Brustgewebe bei einem entsprechenden hormonalen Milieu kanzerogen wirkt, hätten entweder beide oder keiner von beiden - so folgert der Beschreiber - ein Mammakarzinom entwickeln müssen.

IV. Pathogenese

1. Das Wachstum des Primärtumors in der Brust

Das Wachstum des Mammakarzinoms beim Mann wird am besten verständlich, wenn man sich die Anatomie der männlichen Brustdrüse vergegenwärtigt. Sie ist im Gegensatz zur weiblichen ein rudimentäres Organ ohne hormonale Stimulation. Da es nur aus einer dünnen bindegewebigen Schicht besteht, setzt es der Ausbreitung des Tumors naturgemäß wenig Widerstand entgegen.

Das früheste Stadium des Wachstums bezeichnet Sinner(96) als Initialphase des Mammakarzinoms und versteht darunter ein hartes, indolentes, schlecht abgrenzbares Knötchen unterschiedlicher Größe mit Sitz unter der Brustwarze oder dem Warzenhof. Die Mamille kann wegen des kleinen Drüsenkörpers bereits mit betroffen sein und blutige, seröse oder eitrige Sekretion zeigen(111). Dies eröffnet nach Auffassung von Peltokallio et al.(81) die Möglichkeit einer frühzeitigen Karzinomerkennung.

Aus der Sicht des Pathologen stellt sich das Anfangsstadium des Mammakarzinoms anhand feingeweblicher Untersuchungen folgendermaßen dar(60): Dem malignen Wachstum geht eine Dysplasie des Epithels mit Epithelatypien und deutlich proliferativer Tendenz voraus. Auf dieser Stufe sind zwei Richtungen der Weiterentwicklung denkbar: Entweder das dysplastische, proliferierende Epithel neigt zur Persistenz oder aber zur Progredienz. Die letztere Tendenz beinhaltet das Auftreten stärkerer Zellatypien, die nach einer wechselnd langen Latenzzeit aggressiv werden und als Präkanzerose in ein Karzinom übergehen können. Dabei ist im histologischen Schnitt bei

allgemeiner Proliferation des Epithels neben noch gutartigen Epithelwucherungen oft die beginnende Karzinomentwicklung wahrzunehmen.

2. Regionale Ausbreitung

Wird ein Mammakarzinom im Anfangsstadium nicht entdeckt und entfernt, so kann es sein Wachstum in die Umgebung fortsetzen, da der dünne, vorwiegend bindegewebige Drüsenkörper kein starkes Hindernis darstellt. Die Infiltration des Nachbargewebes erfaßt rasch die Haut, was sich in Grübchenbildung, Einziehung von Haut und Mamille, Warzenhochstand, Unverschieblichkeit der Haut über dem Tumor und schließlich in einer Ulzeration äußern kann(96).

Bei einer Geschwürsbildung können als Folgeerscheinungen Hämorrhagie und entzündliche Superinfektion auftreten. Zusätzliche Entzündungen rufen in dem betroffenen Gebiet einen gesteigerten Blut- und Lymphfluß hervor und damit eine schnellere Dissemination der Tumorzellen(115).

Das Geschwulstwachstum in die Tiefe führt zur Ausbreitung in den M. pectoralis maior und zur Unverschieblichkeit des Tumors auf ihm. Wainwright(115) vermutete, daß die Muskelbewegungen zur Karzinomausbreitung innerhalb des Pectoralis beitragen. In schweren Fällen reicht die Infiltration bis zur vorderen Brustwand, so daß der Tumor an ihr fixiert ist.

Charakteristisch für das Stadium der regionalen Ausbreitung ist auch der Befall der axillaren Lymphknoten als erster Station der Metastasierung, etwas später werden auch die infra- und supraklavikularen Lymphknoten erfaßt. Die zentral sitzenden Mammakarzinome, die beim Mann die Mehrzahl ausma-

chen, metastasieren in die Lymphknotenkette entlang der A. thoracica interna (früher A. mammaria interna genannt). Da dieser Kanal nur relativ kurz ist, geht die weitere Dissemination von Tumorzellen über den Blutweg rasch vonstatten und wird deshalb für eine schlechte Prognose angeschuldigt(112).

3. Stadium der Generalisation

Im Stadium der Generalisation steht die Ausbreitung auf dem Blutweg im Vordergrund. Am häufigsten sind die Knochen von Metastasen befallen, besonders Wirbel, Rippen, Schultergürtel und Becken(96). Fast ebenso oft findet man Tochtergeschwülste in Lunge und Pleura. Dies ist durch die zwei Wege der Metastasierung zu erklären: Zum einen erreichen die Tumorzellen die Lunge hämatogen (Cava-Typ der Metastasierung), zum anderen wächst das Mammakarzinom per continuitatem durch die Brustwand in die Pleura und die Lunge ein. Weitere bedeutsame Metastasensitze sind (nach den Ergebnissen dieser Arbeit) die Haut, sowie die parenchymatösen Organe Gehirn und Leber. Bei Generalisierung kann die Leber mit Metastasen durchsetzt sein(96), sonst ist die Lunge und das Skelett als "Filter" vorgeschaltet. In Einzelfällen wird über Absiedlungen in Zwerchfell, Perikard, rechten Hiluslymphknoten(57, F 71) und Magen(27, F 49) berichtet.

V. Therapie

Vorab soll in der Tabelle 8 die Therapie genannt werden, die in den einzelnen Fällen als erste angewendet wurde (s. a. Fallzusammenstellung, S. 115!).

Tabelle 8

Primäre Therapie bei 80 von 110 Patienten

Therapieverfahren	Zahl der Patienten
Mastektomie	71
- a) davon radikale Mastektomie	42
- b) davon einfache Mastektomie	16
- c) davon Mastektomie ohne genauere Bezeichnung	13
Bestrahlung des Primärtumors	5
bilaterale Orchiektomie	3
Chemotherapie mit Stilböstrol	1

Die Tabelle 9 gibt Aufschluß über die Häufigkeit von weiteren therapeutischen Maßnahmen, die bei einem Teil der 80 Patienten notwendig waren.

Tabelle 9

Häufigkeit weiterer therapeutischer Maßnahmen (bei manchen Patienten waren mehrere therapeutische Schritte notwendig) nach der Primärtherapie

Therapieverfahren	Zahl der Patienten
Nachbestrahlung des Tumorgebiets einschließlich der Axilla	34
Bestrahlung von Rezidiven und Metastasen	14
bilaterale Orchiektomie	19
bilaterale Adrenalektomie	4
Hypophysektomie	5
radikale Mastektomie	1
Exzision von Rezidiven und Metastasen	7
Hormontherapie	20
- a) davon Östrogene einschließlich Stilböstrol	10
- b) davon Gestagene	3
- c) davon Kortikosteroide	7
Zytostatikatherapie	10

Nun zur Darstellung der Therapieverfahren im einzelnen:

1. Mastektomie

Die Mastektomie ist bei primär operablem Karzinom die nächstliegende Form der Therapie. Triska(110) sieht die Auffindung eines Tumors, die Mamilleneinziehung, die diffuse Schwellung der Brust (ohne Zeichen einer akuten Entzündung) und eine Sekretion aus der Mamille als absolute Operationsindikation an. Befall der axillaren Lymphknoten ist nur dann eine Kontraindikation, wenn sie an die Haut oder an tiefere Strukturen fixiert sind(13).

Was speziell die radikale Mastektomie betrifft, so bezeichnen diverse Autoren fortgeschrittenes Alter als Kontraindikation(64), ebenso fortgeschrittene Herz- und Gefäßkrankheiten(19). In all diesen Fällen sollte besser eine einfache Mastektomie durchgeführt werden. Weitere Kontraindikationen sind nach Ansicht Buford's(13) weit fortgeschrittene Krankheit, d. h. Fernmetastasen, sowie Hautulzeration oder deutliches Ödem, solide Fixierung des Tumors an die Brustwand, massiver Befall von axillaren Lymphknoten. Die radikale Mastektomie wird also bei Mammakarzinompatienten der klinischen Stadien I und II ausgeführt. In den Stadien III und IV stellt sie eher eine Ausnahme dar(59, F 82, F 83, F 89, F 91).

Die meisten Autoren empfehlen als radikale Mastektomie die Operation nach Rotter und Halsted mit der Entfernung des Drüsenparenchyms und der darüberliegenden Haut, der Mm. pectoralis maior et minor und des axillaren Fettkörpers einschließlich der Lymphknoten(110). Wenn sich der Hautdefekt nicht primär, d. h. ohne Spannung, schließen läßt, sollte er durch

eine Lappenverschiebung oder durch ein freies Hauttransplantat gedeckt werden. Die Gefahr eines Lokalrezidivs ist dann geringer als bei Heilung unter Spannung. Falls dennoch eines auftritt, ist die lokale Exzision oder Bestrahlung vonnöten (22).

Obwohl die einfache Mastektomie die Gefahr eines Lokalrezidivs in 25% der Fälle beinhaltet(38), ist sie unter gewissen Umständen anstelle der Radikaloperation indiziert, z. B. bei sehr alten Männern, v. a. wenn weitere Risikofaktoren wie Herz- oder Gefäßkrankheiten hinzukommen. Sonstige Indikationen sind ein Paget-Karzinom der Mamille ohne palpablen Tumor im darunterliegenden Gewebe(31), das klinische Stadium III oder IV, wo die einfache Mastektomie wegen der schlechten Prognose den Charakter eines Palliativeingriffs hat, sowie ein kleiner, oberflächlich gelegener Tumor des Stadiums I mit mutmaßlich guter Prognose(38). Im letzteren Fall lassen sich bei anschließender Bestrahlung gleich gute Ergebnisse wie bei der radikalen Mastektomie erzielen.

2. Bestrahlung

Vorbestrahlung ist nur noch bei einigen Fällen von ausgedehntem primärem Mammakarzinom gebräuchlich(F 53, F 81, F 83, F 98), während sie in den dreißiger Jahren durchaus häufig angewendet wurde. Viel öfter wird dagegen eine Nachbestrahlung des Tumorgebiets, der axillaren und evtl. infra- und supraclavikularen Region oder der Lymphknotenkette entlang der A. thoracica interna durchgeführt. Die Nachbestrahlung im klinischen Stadium I findet Befürwortung(94) und Ablehnung(52). Die Mehrzahl der Autoren sieht das Stadium II mit sei-

nen beweglichen Lymphknoten der Axilla als Indikation für eine Nachbestrahlung an(13, 20, 94), eine adäquate Wundheilung nach dem operativen Eingriff vorausgesetzt(84).

Auch für die inoperablen Fälle kommt die Bestrahlung in Frage; im Stadium IV hat sie allerdings nur palliativen Charakter. Dasselbe gilt für die Radiation von Fernmetastasen, die subjektive Beschwerden verursachen, z. B. Schmerzen, Atemnot, pathologische Knochenfrakturen. In zwölf der 110 ausgewerteten Fälle wird über die Bestrahlung von Fernmetastasen berichtet. In diesen Fällen ist zusätzlich an Maßnahmen der endokrinologischen Chirurgie und Hormontherapie zu denken. Als weitere Indikationen für Bestrahlung gelten lokale Metastasen und Rezidive nach einfacher Exzision(19).

Die Anzahl der rad richtet sich jeweils nach dem Tumorstadium. Schmitt et al.(94) empfehlen folgende Strahlendosen beim Mammakarzinom des Mannes:

- Stadium I und II: Brust-Oberflächendosis 5000 rd;
- Stadium II: Axillare, supraklavikulare bzw. parasternale Oberflächendosis jeweils 4000-5000 rd;
- Stadium III: An allen genannten Stellen Herddosis von jeweils 6000 rd;
- Stadium IV: palliative Bestrahlung mit Herddosen von 3000-4000 rd.

Die Tabelle 10 gibt Aufschluß über das klinische Stadium und die vorangegangene Therapie von 37 bestrahlten Patienten.

Tabelle 10

Klinisches Stadium und Vorbehandlung von 37 primär oder nachbestrahlten Patienten

Klinisches Stadium	Zahl der bestrahlten Patienten	davon zuvor behandelte mit	
		radikaler Mastektomie	einfacher Mastektomie
I	10	3	6
II	12	11	1
III	10	8	2
IV	2	1	
unbekannt	3	3	
Summe	37	26	9

3. Orchiektomie

Die Orchiektomie ist bei ausgedehnten, aber noch operablen Mammakarzinomen indiziert, also im klinischen Stadium III(2). Bei primär inoperablen Patienten im klinischen Stadium IV ist sie von palliativem Wert. Die Indikation erstreckt sich außerdem, wenn auch nicht absolut, auf Rezidive und rezidivierende Metastasen. Nach Treves et al.(109) sind für den Erfolg einer Orchiektomie folgende Voraussetzungen nötig:

1. Das Mammakarzinom muß hormonabhängig sein, um auf den Entzug von Androgenen und möglicherweise auch von Östrogenen zu reagieren.
2. Die Hoden müssen in der Östrogenbildung aktiv gewesen sein (Sertoli-Zellen-Hyperplasie).
3. Die Orchiektomie muß eine Senkung des Östrogenspiegels (im Urin) nach sich ziehen.

Es ist nicht geklärt, ob ein Erfolg der Kastration nur auf den Entzug der Hormone oder sekundär auf die veränderte Relation zwischen den Hormonen oder auf beides zurückzuführen

ist. Wie bei der Frau haben beim männlichen Patienten manche Mammakarzinome Östrogene zum fortgesetzten Wachstum nötig. Da eine Orchiektomie nicht immer zur Besserung oder wenigstens zum Stillstand der Krankheit führt, liegt in diesen Fällen das Fehlen einer hormonalen Abhängigkeit nahe. Bei positiver Reaktion auf eine Kastration dagegen nehmen Treves et al.(109) unterschiedliche Grade der Abhängigkeit an, nicht nur unter verschiedenen Individuen, sondern auch unter den verschiedenen Zellen eines Patienten. Die Tatsache, daß Metastasen durch Verabreichung von Androgenen zu einer Exazerbation neigen, nährt die Spekulation, daß die Androgene in Östrogene umgewandelt werden und somit indirekt für das fortgesetzte Tumorstadium verantwortlich sind. Deshalb muß eine erfolgreiche Orchiektomie auch mit einer Senkung des Östrogenspiegels im Urin einhergehen(49).

Viele Autoren berichten über gute Ergebnisse der Kastration beim Mammakarzinom des Mannes. Als Erklärung hierfür wird angegeben, daß eine hormonale Abhängigkeit bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen(100) und daß die Reaktion auf die Orchiektomie nicht an das Alter gekoppelt ist(52)(Eine Oophorektomie hat allenfalls bis zur Menopause Aussicht auf Erfolg.).

In der Tabelle 11 sind die Ergebnisse der bilateralen Orchiektomiebehandlung von 24 Patienten dargestellt. Auffällig erscheint auch hier die große Zahl der Männer mit einer Besserung: 16 von 24 Patienten, also zwei Drittel. In der Literatur finden sich durchweg ähnliche Ergebnisse: 68%(109), 70%(4, 100) bzw. 80%.

Tabelle 11

Ergebnisse der bilateralen Orchiektomie an 23 Patienten unter Berücksichtigung der Primärtherapie

Reihenfolge der therapeutischen Schritte	Zahl der Patienten	erfolglos	Besserung	Dauer in Monaten
Orchiektomie(primär)	3	1	2	60;24
radikale Mastektomie, Orchiektomie	13	6	8	35;27;18;11;9;6;3; unbekannt
einfache Mastektomie, Orchiektomie	1		1	14
"Mastektomie" ohne nähere Angaben, Orchiektomie	6		6	60;28;18;12;12;9
Bestrahlung, Orchiektomie	1	1		
Gesamtzahl	24	8	16	

4. Adrenalektomie

Sobald nach anfangs erfolgreicher Orchiektomie das Tumor- oder Metastasenwachstum von neuem fortzuschreiten beginnt, kommt die bilaterale Adrenalektomie zur Beseitigung der Quelle von extragonadalen Steroidhormonen in Betracht. Bis 1970 waren allerdings erst 15 derartig behandelte Patienten beschrieben(63) Davon zeigten neun Männer subjektive und objektive Besserung von durchschnittlich zwölfmonatiger Dauer, drei boten keine Besserung und drei waren nicht zu werten.

Inzwischen veröffentlichten Li et al.(63) 1970 zwei Fälle, die trotz erfolgloser Orchiektomie nach Entfernung der Nebennieren eine subjektive und objektive Besserung von sechs Monaten(F 51) bzw. eine lediglich symptomatische Erleichterung von zwei Monaten(F 52) aufwiesen. Li et al.(63) zogen daraus den Schluß, daß ein negatives Ergebnis der Kastration noch keine Prognose über den Erfolg der Adrenalektomie zuläßt. Das wird auch an jenem Fall von 1971 deutlich(16, F 56), bei dem die Orchiektomie zu sechsmonatiger Besserung führte, die folgende Adrenalektomie aber, die einer erneut einsetzenden Verschlechterung entgegenwirken sollte, weder subjektiv noch objektiv ein Ansprechen auf die Prozedur brachte. 1971 wurde ein weiterer Fall veröffentlicht(45), bei dem die gleichzei-

tig vorgenommene bilaterale Orchiectomie und bilaterale Adrenalektomie für 15 Monate zu objektiver Tumor- und Metastasenrückbildung und zu subjektiver Besserung führten. Schließlich ist noch ein Patient von 1974(100, F 98) erwähnenswert, dessen Zustand sich nach Kastration neun Monate lang normalisierte, und der nach erneuter Exazerbation durch elektive Adrenalektomie 16 Monate beschwerdefrei war.

5. Hypophysektomie

Anstelle einer Adrenalektomie wurde in einzelnen Fällen von rezidivierendem Mammakarzinom als nächster Schritt nach einer Orchiectomie eine Hypophysektomie durchgeführt. Zu diesem Thema weist die Weltliteratur kaum mehr als zehn Patienten auf(18, 57), so daß eine Wertung der Erfolgsaussichten nicht sehr zuverlässig erscheint(51).

Bei acht Patienten wurde die Hypophyse chirurgisch entfernt(57), in zwei Fällen wurde sie durch Bestrahlung mit Alpha-Teilchen ausgeschaltet(18). In vier Fällen trat keinerlei Besserung ein, während sie in den anderen sechs Fällen zwischen mindestens sieben Monaten(F 72) und 35 Monaten(F 73) schwankte. Der letztgenannte Patient verstarb nach dieser Zeit an Herzversagen aufgrund einer Lungenfibrose. Diese Fälle sprechen für eine gewisse Effizienz der Hypophysektomie.

6. Hormontherapie

Eine hormonale Therapie des männlichen Mammakarzinoms ist weitgehend auf Rezidive beschränkt. Die ungeklärte ätiologische Rolle der Östrogene schlägt sich auch auf therapeutischem Gebiet nieder: Sie können sowohl objektive Remissionen herbeiführen als auch die Krankheit verschlimmern(57, F 72). Im klinischen Stadium IV sind Östrogene, z. B. Stilböstrol, meist wertlos, im Stadium III werden sie im Anschluß an eine bilaterale Orchiectomie gegeben.

Androgene gelten als nutzlos, in manchen Fällen sogar als schädlich, und sind deshalb kontraindiziert(53, 94, 109). Mit dieser allgemein verbreiteten Meinung läßt sich eine Beobachtung nicht in Einklang bringen(31, F 77), wonach ein Patient mit zahlreichen Karzinomrezidiven in der Haut und dem Transplantat über der Operationswunde unter der Behandlung mit

Tabelle 12

Ergebnisse hormonaler Therapie an 20 Patienten, z. T. mit Angaben über Namen und Dosierung der verwendeten Substanzen.

Therapiefolge	Zahl der Patienten		Dauer der Besserung in Monaten
	ohne Besserung	mit Besserung	
Östrogentherapie sofort nach Bestrahlung	1		
20 mg Stilböstrol/die(F 40) sofort nach einfacher Mastektomie	1		
45 mg Stilböstrol/die sofort nach einfacher Mastektomie(F 41)		1	> 84
5 mg Stilböstrol sofort nach Orchiektomie(F 97)		1	23
Östrogentherapie sofort nach Orchiektomie	1		
15 mg Stilböstrol/die bei Rezidiv, nach Orchiektomie(F 72)	1		
200 mg Stilböstrol/die bei Rezidiv, nach radikaler Mastektomie (F 73)	1		
Östrogentherapie bei Rezidiv, nach radikaler Mastektomie	1	2	90; 27
45 mg Stilböstrol und 1500 mg Hydroxyprogesteroncaproat/die bei Rezidiv, nach Hypophysektomie(F 71)		1	15
300 mg Cyproteronacetat/die, dann 100 mg Progynon-Depot/Monat und 5 mg Prednison/die nach radikaler Mastektomie(F 57)		1	> 96
250 mg Delalutin/die als Primärtherapie(F 38)		1	> 4
30 mg Fluoxymesterone=Halotestin/die bei Rezidiv, nach radikaler Mastektomie(F 77)		1	16
Kortikosteroide sofort nach Orchiektomie	3		
5 mg Prednisolon/die bei Rezidiv, nach radikaler Mastektomie(F 96)		1	> 24
Kortikosteroide bei Rezidiv, nach einfacher Mastektomie	2		
Gesamtzahl	11	9	

Fluoxymesterone=Halotestin für 16 Monate eine objektive Besserung zeigte.

Die Erfahrungen mit Gestagenen sind gering. Immerhin finden sich unter den hier bearbeiteten 110 Fällen drei Patienten mit Gestagentherapie, die jeweils von Erfolg war, auch wenn dieser nicht immer lange anhielt(35, F 38; 94, F 57; 57, F 71).

Auch die Kortikosteroide kommen für palliative Maßnahmen in Frage: Sie führen oft zu erheblicher Besserung des subjektiven Befindens(94), wenngleich keine Zeichen einer objektiven Tumor- oder Metastasenrückbildung berichtet werden(22). Kennedy et al.(57) sehen Kortikosteroide als alternative Therapie zur Adrenalektomie oder Hypophysektomie bei Patienten mit hohem operativem Risiko an. Außerdem sollen die Kortikosteroide den Östrogenen aufgrund besserer Ergebnisse überlegen sein(109).

In der Tabelle 12 werden die verschiedenen Ergebnisse hormonaler Therapie an 20 der 110 ausgewerteten Fälle dargestellt, s. S. 88!

5. Zytostatikatherapie

Falls bei rezidivierendem primärem Mammakarzinom oder rezidivierenden Metastasen desselben alle Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind, bietet sich als ultima ratio die Therapie mit Zytostatika an. Triska(110) empfiehlt dabei die Entfernung autologen Knochenmarks aus der Beckenschaufel und dessen Konservierung bei -80°C . Wenn die Leukozyten unter $1000/\text{mm}^3$ absinken, wird das Knochenmark reinfundiert.

Es werden folgende Substanzen verwendet: Die Antimetabolite 5-Fluorouracil und Methotrexat, die alkylierenden Pharmaka

Cyclophosphamid (Endoxan) und Thio-TEPA und das Alkaloid Vincristin. Eine Übersicht über die Zytostatikatherapie von zwölf der 110 durchgesehenen Fälle gibt die Tabelle 13.

Tabelle 13

Indikationen, Substanzen (z. T. mit Dosierungsangaben) und Ergebnisse der zytostatischen Therapie an zwölf Patienten mit weit fortgeschrittenem Mammarkarzinom

Fall-Nr.	Indikation zur zytostatischen Therapie	Medikamente, ggf. Dosierung	Dauer der Besserung in Monaten
F 51	LWS-Metastasen; Progredienz der LWS-Metastasen	Fluorouracil, 3g in 1 Monat Methotrexat 15mg/die, dann Thio-TEPA 30mg/die	17; mindestens 5
F 52	multiple Knochenmetastasen	Methotrexat 15 mg/die	0
F 54	Lungenmetastase	Fluorouracil	0
F 56	multiple Knochenmetastasen	Fluorouracil	0
F 71	Lymphknoten- und rezidivierende Lungenmetastasen	Fluorouracil; Cyclophosphamid	0; 14
F 76	Lymphknotenvergrößerung in der Axilla	"Zytostatika"	unbekannt
F 96	rezidivierender axillärer Knoten	Cyclophosphamid	48;
	Lungenmetastasen und Lymphknotenschwellung in der Fossa supraclaviculäris	Cyclophosphamid und Prednisolon 5 mg/die	36
F 97	postoperative Therapie nach bilateraler Orchiectomie	Cyclophosphamid 50 mg/die mit Stilböstrol 5 mg/die	23
F 98	Knochenmetastasen	Kombinations-Chemotherapie	unbekannt
F 102	Brustwandmetastase	"Chemotherapie"	32
F 103	LWS-Metastasen	Chlorambucil und Prednison	mindestens 5
F 108	Rippenmetastasen	Kombination von Vincristin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat und Prednison	unbekannt

Wegen der geringen Zahl der Fälle ist eine verlässliche Wertung der Erfolge der zytostatischen Therapie unmöglich.

8. Therapiefolge bei weit fortgeschrittenem Mammakarzinom

In Form einer Synopse empfehlen Kennedy et al.(57) folgenden Therapieplan bei weit fortgeschrittener Krankheit: Der erste Schritt sollte die Orchiektomie sein. Wenn das Karzinom nicht anspricht oder sich erneut verschlimmert, sollte eine Hypophysektomie oder Adrenalektomie erwogen werden; ihre Ergebnisse seien gleichwertig. Bei Patienten mit hohem operativem Risiko können als Alternative zu der ablativen Therapie massive Dosen von Kortikosteroiden eingesetzt werden. Danach kommt Progesteron mit oder ohne Östrogene in Betracht, wenn auch deren Rolle bei der Behandlung von fortgeschrittenen Karzinomen der männlichen Brust noch nicht definitiv geklärt ist. Ist eine hormonale Therapie nicht länger anwendbar, so kann ein intensives Programm zytostatischer Chemotherapie bewirken, daß die Krankheit weiter unter Kontrolle bleibt.

VI. Überlebensrate und Prognose

1. Beziehung zwischen Anamnesedauer und Überlebenszeit

Bei der Klärung der Frage, von welchen Faktoren die Überlebenszeit und Prognose des Mammakarzinoms beim Mann abhängig ist, soll zunächst die Anamnesedauer genannt werden, da sie nach Meinung einiger Autoren(59) die Überlebensrate beeinflußt. Es wird aber in jüngster Zeit auch über kürzere Dauer von Anamnesen bei gleichbleibend schlechter Prognose berichtet(43). Ähnliche Ergebnisse beinhaltet die Tabelle 14, die keine eindeutige Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Län-

ge der Anamnese aufweist. Der Grund hierfür liegt zum Teil darin, daß auch die Mindestüberlebenszeiten von bei der Abfassung der Fallberichte lebenden Patienten herangezogen wurden.

Tabelle 14

Beziehung zwischen Anamnesedauer und Überlebenszeit

Dauer der Anamnese in Monaten	Zahl der Patienten	Überlebende		Überlebenszeit in Monaten	Mittelwert in Monaten
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren		
0-3	18	7	2	132, 120, 96, 90, 84, 62, 60, 51, 21, 21, 13, 12, 12, 11, 8, 6, 6, 0	45
4-6	9	3	1	316, 60, 60, 55, 54, 48, 30, 24, 3	72
7-12	15	5	1	120, 93, 79, 60, 60, 59, 48, 36, 24, 17, 11, 10, 6, 5, 2	42
13-24	11	5	0	100, 91, 74, 71, 70, 48, 39, 36, 33, 24, 3	54
> 25	7	1	0	92, 48, 48, 36, 17, 6, 4	36
Gesamtzahl	60	21	4		

Ein weiterer Grund für das Fehlen einer Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Anamnesedauer kann darin gesehen werden, daß Patienten mit Symptomen von langer Dauer langsam wachsende Tumoren hatten, während Patienten mit Symptomen von kurzer Dauer schnell wachsende und früh metastasierende Tumoren hatten.

2. Beziehungen zwischen klinischem Stadium und Überlebenszeit

Eine genauere Information über die Ausdehnung eines Karzinoms als die Anamnesedauer ist die Einteilung in die Stadien I bis IV. In der Tabelle 15 wird dem jeweiligen klinischen Stadium mit den entsprechenden Patienten die Zahl der Überle-

benden gegenübergestellt.

Tabelle 15

Beziehung zwischen klinischem Stadium und Überlebenszeit

Klinisches Stadium	Zahl der Patienten	Überlebende		Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	Spannweite der Überlebenszeit in Monaten
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren		
I	21	12	2	71	10 bis 178
II	27	9	2	61	3 bis 316
III	20	2	1	37	3 bis 120
IV	14	3	0	24	0 bis 74
ohne Angabe des Stadiums	10	4	1	48	9 bis 132
zusammen	92	30	6	48	0 bis 316

Hieraus geht hervor, daß der Befall der regionalen axillaren Lymphknoten die Prognose erheblich verschlechtert (Stadium II und III). Zu denselben Ergebnissen kommen zahlreiche Autoren(22, 51, 77) in Fallserien der Literatur. Eine weitere deutliche Verschlechterung der Überlebensrate zeigt sich beim Auftreten von Fernmetastasen (Stadium IV).

3. Die Therapie des Mammakarzinoms und ihre Beziehung zur Überlebenszeit

Aus der folgenden Tabelle 16 geht die schlechtere Prognose der Patienten mit Befall der axillaren Lymphknoten zweifelsfrei hervor. Selbst wenn man berücksichtigt, daß es sich bei den hier ausgewerteten Fällen um selektierte handelt, die u. a. wegen ihrer Schwere eher in die Literatur Eingang fanden als leichtere, erweisen sich die anhand der Tabellen 15 und 16 ermittelten Überlebensraten als sehr schlecht. Sie betragen im Fünf-Jahres-Zeitraum 32,6% (30 von 92 der Tabelle 15)

Tabelle 16

Die Therapie des Mammakarzinoms und ihre Beziehungen zur Überlebenszeit unter Berücksichtigung der regionalen Tumorausbreitung. Zahl der überlebenden und der symptomfreien Patienten nach fünf und zehn Jahren.

Primäre Therapie	Zahl der Patienten	Zahl der überlebenden Patienten		Zahl der symptomfreien Patienten	
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
RME/ALK -	12	6	2	5	1
RME/ALK +	22	3	1	3	0
EME/ALK -	5	3	1	2	1
EME/ALK +	6	0	0	0	0
"ME"/ALK -	2	2	1	1	1
"ME"/ALK +	9	1	0	0	0
Bestrahlung/ALK-	1	0	0	0	0
Bestrahlung/ALK+	3	0	0	0	0
OE/ALK +	1	1	0	0	0
Therapie ohne nähere Angaben					
a) ALK -	6	4	1	3	0
b) ALK +	19	3	1	3	1
Progesteron/ALK+	1	0	0	0	0
ALK - zusammen	26	15	5	11	3
ALK + zusammen	61	8	2	6	1
Gesamtzahl	87	23	7	17	4
Abkürzungen: RME = radikale Mastektomie; EME = einfache Mastektomie; "ME" = Mastektomie ohne nähere Angaben; OE = Orchiektomie; ALK - bzw. ALK + = negativer bzw. positiver Tastbefund der axillaren Lymphknoten.					

bzw. 26,4% (23 von 87 Patienten der Tabelle 16). Dasselbe gilt für die Zehn-Jahres-Überlebensrate, wo die entsprechenden Werte 6,5% (6 von 92 Patienten der Tabelle 15) bzw. 8,0% (7 von 87 Patienten der Tabelle 16) betragen. Die Differenzen der Ergebnisse aus den Tabellen 15 und 16 erklären sich aus

unvollständigen Fallberichten, die für die eine oder andere Tabelle nicht herangezogen werden konnten. Im Vergleich zu den Serien der Literatur entsprechen die hier ermittelten Ergebnisse für fünf Jahre dem schlechtesten Drittel der Weltliteraturergebnisse, die Resultate für zehn Jahre liegen sogar darunter(43). Allerdings wurden bei allen Tabellen auch die gegenwärtigen (Mindest-)Überlebenszeiten einiger Patienten bei Abschluß der Fallberichte verwendet; die tatsächliche Prognose dürfte demnach besser sein.

4. Beziehung zwischen Alter und Überlebenszeit

Tabelle 17

Beziehung zwischen Altersgruppen und Überlebenszeit. Zahl der Überlebenden nach fünf und zehn Jahren.

Alter in Jahren	Zahl der Pati- enten	Zahl der Über- lebenden		Überlebenszeiten in Monaten	Mittel- wert in Monaten
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren		
30-39	4	0	0	11,7,3,0	5
40-49	5	2	1	178,92,16,13,2	40
50-59	27	13	3	316,132,120,93,88,84,79, 74,72,71,70,65,62,60,59, 54,53,51,48,48,36,25,24, 21,17,11,3	68
60-69	18	5	1	120,108,91,60,52,45,39, 36,30,18,12,10,9,6,6,6,4	42
70-79	13	5	0	96,90,60,60,60,37,33,32, 28,21,17,15,8	43
80-89	3	1	0	60,3,3	22
Gesamt- zahl	70	26	5		

Aus der Tabelle 17 leitet sich die längste durchschnittliche Überlebenszeit in der sechsten Dekade ab, während sie in der fünften, siebten und neunten um 42 Monate schwankt. Ein deutlicher Tiefpunkt ist bei den Patienten zwischen 30 und 39

Jahren zu erkennen. Diese Beobachtung ist allerdings wegen der geringen Zahl der Kranken in dieser Altersgruppe nicht allzu aussagekräftig.

5. Beziehung zwischen histologischem Typ
und Überlebenszeit

Tabelle 18

Die histologischen Typen des Mammakarzinoms und ihre Beziehungen zur Überlebenszeit. Zahl der Patienten nach fünf und zehn Jahren.

Histologischer Karzinomtyp	Zahl der Patienten	Zahl der überlebenden Patienten		Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	Spannweite der Überlebenszeit in Monaten
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren		
Adeno- bzw. Gangkarzinom	31	7	3	50	0 bis 316
solides Karzinom	9	1	0	43	24 bis 96
Paget-Karzinom	8	4	0	56	36 bis 72
"Karzinom" ohne nähere Angabe	4	1	0	36	9 bis 60
szirrhöses Karzinom	5	1	0	35	12 bis 60
Kugelmzellkarzinom	1	1	0	79	
Gesamtzahl	58	15	3		

Demnach haben die Patienten mit Paget-Karzinom eine etwas bessere Prognose als die mit anderen histologischen Typen. Als Grund hierfür kann die oberflächliche Lage des Malignoms angesehen werden, die eine frühere Diagnose ermöglicht.

Die Prognose ist nicht nur vom histologischen Tumortyp abhängig, sondern auch vom Grad der Differenzierung des Mammakarzinoms (73, 114, 115), also letztlich eher von biologisch prädestinierten Charakteristika als von der Therapie. Ein

hoher Grad an Differenzierung beinhaltet eine relativ gute Prognose(31), ein geringer Grad eine schlechte. Die Beschreibungen der histologischen Differenzierung der Mammakarzinome sind unter den 110 Fällen dieser Arbeit so spärlich, daß sie für eine Auswertung hinsichtlich der Überlebenszeit nicht in Frage kommen.

6. Todesursachen

In 37 Fällen ist der Tod erwähnt, in 35 Fällen auch dessen Ursache. Meistens ist das weit fortgeschrittene, metastasierende Mammakarzinom die Todesursache, wie aus der Tabelle 19 hervorgeht.

Tabelle 19

Todesursachen von 35 Mammakarzinompatienten

Todesursache	Zahl der Patienten
weit fortgeschrittenes Mammakarzinom	24
interkurrente Erkrankung ohne nähere Angaben	3
metastasierendes Magenkarzinom	2
septische Pneumonie	2
Sepsis	1
Apoplexie	1
Coma hepaticum	1
Herzversagen wegen Lungenfibrose	1
Gesamtzahl	35

In den Statistiken der Literatur wird das Mammakarzinom als Todesursache mit einer Häufigkeit von 62%(115), 55%(101) und 53%(77) angegeben. Die höchste Prozentzahl stammt bemerkenswerterweise aus den zwanziger Jahre. Nach einer finni-

schen Studie(81) starben von den Männern unter 66 Jahren 44% am Mammakarzinom, von denen über 66 Jahren aber nur 35%; dieser relativen Besserung der Prognose mit zunehmendem Alter steht eine erhebliche Zunahme anderer Todesursachen gegenüber. In einer epidemiologischen Studie an 190 amerikanischen Patienten mit malignen Brusttumoren(56) nimmt die Todesursache "Mammakarzinom" ebenfalls die erste Stelle ein, gefolgt von anderen Krebskrankheiten. Auf dem dritten und vierten Platz findet man die Herz- und Lungenkrankheiten.

VII. Diskussion

Unter vielen Autoren herrscht Übereinstimmung über die schlechte Prognose des Mammakarzinoms des Mannes(23, 43, 57, 64, 81). Als Gründe hierfür wird eine Reihe von Faktoren genannt:

Zum einen läßt die dünne Schicht des rudimentären Drüsenkörpers ein infiltrierendes Wachstum bis ins Nachbargewebe ungehindert zu(5). Deshalb ist auf dem Weg der direkten Ausbreitung rasch die Pektoralismuskulatur und die vordere Thoraxwand erreicht. In kurzer Zeit können auch die axillaren Lymphknoten als erste Stelle der Metastasierung und im weiteren Verlauf die infra- und supraklavikularen Lymphknoten befallen sein.

Zum anderen sitzen Mammakarzinome bei Männern bevorzugt im zentralen Teil der Brust - in der vorliegenden Arbeit in 77,8% - und bilden aufgrund der anatomischen Verhältnisse Tochtergeschwülste in der Lymphknotenkette entlang der A. thoracica interna. Dieser kürzere, parasternale Weg der Meta-

stasierung führt zu einer schnelleren Disseminierung der Tumorzellen(112), worauf hämatogen Läsionen vorwiegend in den Knochen sowie in der Lunge und an der Pleura zustandekommen.

Weitere Gründe für die schlechte Prognose sind die Schmerzlosigkeit des Primärtumors(96) und die lange Dauer der Anamnese, bevor therapeutische Schritte unternommen werden(23, 64, 81, 93). Das bedeutet nämlich bereits den Befall der regionalen Lymphknoten, evtl. sogar Fernmetastasen, und ein entsprechend ungünstiges klinisches Stadium. Hinzu kommt die Nachlässigkeit vieler Männer gegenüber Brustveränderungen, ein Mangel an "Brustbewußtsein"(5, 93).

Andererseits fehlt es nicht an Voraussetzungen, die eine bessere Prognose des Mammakarzinoms beim Mann erwarten ließen: Die kleineren Ausmaße der männlichen Brust ermöglichen eine Frühdiagnose, weil Knoten mit einem Durchmesser von 0,5 cm oder noch weniger leicht getastet werden können(77). Ein okkultes Karzinom ist folglich eine Ausnahme(77). Blutige, eitrig-eitrige oder seröse Brustdrüsensekretion gilt als Frühsymptom; sie kann, zumal sie zwei- bis dreimal so häufig vorkommt wie beim Mammakarzinom der Frau(22, 23), Patient und Arzt auf die richtige Spur führen(81, 96).

Wenn man die histologischen Bilder der einzelnen Mammakarzinome anhand der Kriterien Tubulusformation, Hyperchromasie, Zahl und Atypie der Mitosen sowie Unregelmäßigkeit von Größe, Gestalt und Färbung der Nuclei in die Grade I bis III (für hoch, mittel und niedrig differenziert) einteilt, stellt man fest, daß nach den Ergebnissen der Literatur in der Gruppe mit Grad III mehr Frauen vertreten sind(64, 114). Diese Beob-

achtung ist insofern von Bedeutung, als sich die Prognose - allein vom Aspekt der histologischen Differenzierung her betrachtet - von Grad I bis Grad III signifikant verschlechtert (114). Das heißt, daß prozentual mehr Männer als Frauen eine gute Prognose haben müßten.

Die bislang weit verbreitete Meinung von der schlechteren Prognose des männlichen Mammakarzinoms im Vergleich zum weiblichen wird in jüngster Zeit von manchen Autoren modifiziert oder bestritten. So findet man die Behauptung, daß die Überlebenszeit gleich lang sei, wenn man altersmäßig entsprechende Gruppen vergleichen würde(50)(Männer mit Mammakarzinom sind bekanntlich älter als Frauen(31, 38), meist wird der durchschnittliche Altersunterschied mit einem Dezennium angegeben(50, 53, 112).).

Einige Verfasser(50, 100) verweisen auf die gleichen Überlebenszeiten bei beiden Geschlechtern, wenn man männliche und weibliche Patienten desselben klinischen Stadiums betrachtet. Da jedoch weniger Männer als Frauen in den günstigen klinischen Stadien I und II vertreten sind - nach Peltokallio et al.(81) 47% Männer im Vergleich zu 70% Frauen - dürfte die Berücksichtigung des Altersunterschieds das Bild von der insgesamt schlechten Prognose der Männer nicht ändern.

Die durchschnittlichen Überlebenszeiten in den Stadien I und II in der vorliegenden Arbeit sind verständlicherweise länger als der Durchschnittswert aller Stadien zusammen, nämlich 71 bzw. 61 Monate im Vergleich zu 48 Monaten (s. a. Tabelle 15!). Einen ähnlichen Eindruck erhält man, wenn man die Zahl der fünf Jahre überlebenden Patienten betrachtet: Im Stadium I sind es 12 von 21 Patienten, im Stadium II immerhin

noch neun von 27, also ein Drittel, bei allen Stadien zusammen jedoch nur 30 von 92, also nur ein knappes Drittel. Die Ergebnisse der Literatur sind meist besser und gipfeln in einer Serie von Fällen in 83,3% Überlebenden im klinischen Stadium I und 62,5% im Stadium II in fünf Jahren(116).

Die Gefahr der Überbetonung schwererer Fälle mit Auswirkungen auf die Statistiken der Überlebenszeit sieht Panettiere bei vielen Veröffentlichungen der Vergangenheit(80). Er gibt als Gründe für das seiner Meinung nach schiefe, untypische Bild der Krankheit folgende Faktoren an:

Zum einen reicht eine große Zahl der publizierten Fälle einigen Dekaden zurück, in eine Zeit, in der man auf die Patienten größtenteils erst im Spätstadium ihrer Krankheit aufmerksam wurde. Zum anderen stammen die Fallberichte von größeren medizinischen Zentren, wohin die Patienten, möglicherweise erst nach langem Verlauf der Krankheit, überwiesen wurden; die Fälle sind also stark selektiert, und zwar zur prognostisch ungünstigen Seite hin.

Daraus folgert Panettiere, daß die Prognose des Mammakarzinoms beim Mann keineswegs so schlecht ist, wie vielfach angenommen wird. Im Gegensatz zu dieser landläufigen Meinung präsentiert Panettiere(80) eine Fünf-Jahre-Überlebensrate von 65,5%. Dieses Ergebnis ermittelte er an 16 Personen, die den gesamten Neuzugang an männlichen Mammakarzinompatienten an den Krankenhäusern der amerikanischen Luftwaffe zwischen 1957 und 1972 darstellen, also von vorneherein unselektiert sind. Ein derart gutes Ergebnis wird in der Literatur nur einmal mit 83% Überlebenden nach fünf Jahren übertroffen(15). Eine

Begründung für Panettiere's herausragenden Wert von 65,5% ist wahrscheinlich in der kürzeren Verzugszeit bis zum Beginn der Behandlung zu sehen: Die durchschnittliche Spanne von drei Monaten ist die kürzeste in der Literatur. Auch das ungewöhnlich niedrige Durchschnittsalter von 49 Jahren könnte die Prognose in dem Sinne günstig beeinflussen, daß relativ jüngere Patienten eine geringere Mortalität durch andere Erkrankungen aufweisen als ältere.

Wie eine epidemiologische Studie an 190 amerikanischen Männern mit Mammakarzinom zeigt(56), steht in der Statistik der Todesursachen das Mammakarzinom selbst an erster Stelle - dasselbe gilt für die hier vorgelegten 110 Fälle -, während auf dem zweiten Platz weitere bösartige Tumoren folgen. Von den 110 Patienten dieser Arbeit starben nur zwei(101, F 97; 116, F 109) an einer zweiten malignen Geschwulst, jeweils an einem metastasierten Magenkarzinom. Allerdings erkrankten 15,4% der Patienten an weiteren Primärtumoren, eine Morbidität, die nur in einer 30 Patienten umfassenden Serie(69) mit 27% einen höheren Wert erreicht.

Unter den 17 Patienten mit zusätzlichen Neoplasmen (von insgesamt 110 Patienten) zeigen zwei Männer je drei Primärtumoren(7, F 1; 40, F 50) und einer sogar acht Primärtumoren, darunter vier maligne(16, F 56). Bei drei Personen liegt eine Geschwulst vor, die dem endokrinen System zuzurechnen ist: Ein papilläres Karzinom des rechten Schilddrüsenlappens(16, F 56), ein nicht näher klassifizierter Nebennierenrindentumor (7, F 1) und ein gleichzeitig mit dem Mammakarzinom auftretender Interstitialzellentumor des linken Hodens(30, F 53).

Eine derartige Häufung von 15,4% Patienten mit mindestens einem weiteren Primärtumor bleibt vorerst unerklärt, gibt allerdings zu der Spekulation Anlaß, es könnte eine besondere Disposition für Krebskrankheiten vorliegen, zumal das Mammakarzinom den Mann an sich selten befällt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage einer möglichen familiären Krebsbelastung. Wie von der Frau bekannt ist, haben die Töchter von Mammakarzinompatientinnen ein erhöhtes Risiko, dieselbe Krankheit zu erleiden(69).

Entsprechende systematische Untersuchungen an den Töchtern männlicher Mammakarzinompatienten liegen nicht vor, doch erwähnen Gregl et al.(39) zwei Töchter eines Mammakarzinompatienten, die Brust-"Tumoren" hatten; der Vater war an einem Lungenkarzinom verstorben. Teasdale et al. berichten über die Tochter eines Patienten(105, F 109), die mit 26 Jahren an einem Mammakarzinom erkrankte. Auch bei jenem Klinefelter-Patienten(68, F 99), in dessen Verwandtschaft fünf maligne Geschwülste auftraten (je ein Magenkarzinom beim Vater und einem Cousin sowie ein Mammakarzinom, ein Blasenkarzinom und ein Leiomyosarkom bei den drei Schwestern; Stammbaum s. S. 75!), vermuten die Beschreiber Lynch et al.(68) eine familiäre Krebsneigung. Die Beobachtung, daß bösartige Tumoren bei den vier Geschwistern mit zwei X-Chromosomen vorkamen, die beiden Brüder mit der Chromosomenkonstellation 46 XY dagegen, zumindest zum Zeitpunkt der Abfassung des Berichts, verschont geblieben waren, führt die Verfasser zu dem Schluß, daß familiäre und offenbar genetische Faktoren im Spiel sind. Obwohl es nicht an Stimmen fehlt, die eine Heredität der

Disposition zum männlichen Mammakarzinom ablehnen(50, 81), fällt bei den männlichen Individuen mit zwei X-Chromosomen die gegenüber Männern mit dem Chromosomenmuster 46 XY deutlich erhöhte Mammakarzinom-Inzidenz auf(46, 54, 74, 91).Klinefelter-Patienten erkranken nämlich etwa 20mal öfter an einem Mammakarzinom als die übrigen Männer(46, 91), eine Inzidenz, die bereits einem Fünftel der Häufigkeit weiblicher Mammakarzinomfälle entspricht, während sie bei Männern vom Genotyp 46 XY nur etwa einem Hundertstel der Mammakarzinomfälle der Frau entspricht.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Klinefelter- und den anderen Patienten betrifft die Ergebnisse der Hormonuntersuchungen: Während bei den ersteren durchwegs hormonale Abweichungen von der Norm auffallen - meistens sind es erniedrigte Werte der 17-Ketosteroide oder erhöhte Werte der Gesamtöstrogene oder ihrer Komponenten -, zeigt von den Patienten mit dem Chromosomenmuster 46 XY nur einer einen erhöhten FSH-Spiegel bei normalen Ergebnissen des Testosteron und der 17-Ketosteroide; die Gesamtöstrogene liegen an der oberen Normgrenze(76, F 79). Von vier weiteren Patienten ohne Zeichen eines Klinefelter-Syndroms werden keine exakten Hormonwerte mitgeteilt(70, F 76; 120, F 69; 82, F 101; 104, F 104), vielmehr begnügen sich die Beschreiber mit Angaben wie "keine endokrinologischen Abweichungen nachweisbar" oder "keine Östrogenüberproduktion, kein verminderter Östrogenabbau". Nur Dao et al.(26) präsentieren in einer Studie sieben Mammakarzinompatienten mit erhöhten Östrogenen im Urin; klinische Daten darüber sind nicht verfügbar.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Schwierigkeit, die bislang hypothetische ätiologische Rolle der Östrogene eindeutig zu beweisen, vor allem bei den Patienten mit dem Chromosomenmuster 46 XY(30). Die endogenen Östrogene können, wie oben dargelegt, durchaus im Normbereich bleiben. Allerdings ist jenseits des fünfzigsten Lebensjahres, in einem Alter mit vermehrter Inzidenz des Mammakarzinoms, der Plasma-Testosteron-Spiegel und die Konzentration des freien, d. h. nicht proteingebundenen Testosteron erniedrigt, das testosteronbindende Globulin dagegen erhöht(113). Dabei verschiebt sich der Östradiol/Testosteron-Quotient zugunsten des Östradiols; es resultiert ein relatives Übergewicht der Östrogene. Da dies aber bei jedem Mann auftritt, ist die Frage der hormonalen Ätiologie noch keineswegs gelöst.

Scheike et al.(90) fanden in einer Untersuchung des Östrogenmetabolismus keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen Mammakarzinompatienten und Gesunden. Eine weitere, frühere, Studie zu dieser speziellen Thematik von Zumoff et al.(122) ergab zwar erhöhte Werte für Östriol, aber erniedrigte Werte für Östron, 2-Hydroxyöstron und 2-Methoxyöstron, so daß das Östrogenmuster nur eine unterschiedliche Stärke der einzelnen Komponenten bei insgesamt konstanter Summe erkennen ließ.

In Bezug auf eine endogene Karzinogenese zeigten Schottenfeld et al.(95), daß unter 53 Mammakarzinomfällen viermal Orchitis, einmal Orchiektomie und viermal gutartige Brusterkrankungen vorausgegangen waren. Auch die erhöhte Inzidenz der Gynäkomastie von 18,2% der hier ausgewerteten 110 Fälle,

die von einigen Autoren noch höher angegeben wird(36, 64, 96), weist auf einen Hyperöstrogenismus hin. Jedoch ist der Nachweis der Entartung einer Gynäkomastie zum Mammakarzinom bis jetzt, soweit man die Literatur übersieht, histologisch nur einmal definitiv nachgewiesen worden(67): Ein Östrogenproduzierendes Chorionkarzinom des Hodens hatte zur Gynäkomastie und an einer Stelle bereits zur Malignität des anaplastischen Epithels geführt.

Neben dem endogenen Hyperöstrogenismus kommt auch den exogenen Östrogenen, z. B. in der Therapie eines Prostatakarzinoms, eine mögliche ätiologische Bedeutung zu. In einigen Fällen spricht die Wahrscheinlichkeit für eine ätiologische Beziehung zwischen Östrogenverabreichung und Mammakarzinom (102, F 45, F 46; 79, F 48; 69, F 103; 64; 19), doch äußern verschiedene Autoren die Meinung, es handele sich hierbei um Einzelfälle, so daß man keine stets gültige Kausalität herleiten könne(50, 62, 77).

Ein weiterer klärungsbedürftiger Punkt ist das Prinzip der Wirkung der Orchiektomie beim metastasierenden Mammakarzinom und bei Rezidiven. Nach einer Hypothese(109) lösen Östrogene das Mammakarzinom aus, während Androgene sein Wachstum unterhalten. Die Rückbildung der Metastasen und insbesondere die Normalisierung einer metastatisch-osteolytisch bedingten Hyperkalziämie scheinen eine Folge der Entfernung einer Androgenquelle zu sein. Als Kriterium für die Effizienz einer Orchiektomie gilt freilich das Absinken des Östrogenspiegels im Urin(49, 109). Das wiederum kann bedeuten, daß eine Besserung nach therapeutischer Kastration weniger auf dem verringerten

Androgenspiegel beruht als vielmehr darauf, daß das wenige verbliebene - extragonadale - Testosteron zu entsprechend geringen Mengen an Östradiol metabolisiert wird. Treves(109) nennt einen Therapieerfolg durch Orchiektomie deshalb sekundär, weil er letztlich auf der Verringerung der Östrogen-Vorstufen beruht. Es stellt sich aber dann die Frage, ob die Östrogene für das fortgesetzte Wachstum eines metastasierenden Mammakarzinoms als ursächlich anzusehen sind und nicht, wie in Treves'(109) Hypothese, die Androgene.

Weitere ätiologische und pathogenetische Aufschlüsse sind von den in jüngster Zeit erstmals auch bei Männern beschriebenen Östrogenrezeptoren, makromolekularen Proteinstrukturen, zu erwarten(75; 87; 106, F 109). In prognostischer Hinsicht sind sie nicht von gleicher Wichtigkeit wie bei der Frau. Denn zum einen hilft eine Oophorektomie - wenn überhaupt - nur bei Frauen vor der Menopause, während bei Männern keine Altersabhängigkeit des Orchiektomieerfolgs besteht. Zum anderen scheint ein Mammakarzinom beim Mann zu einem höheren Prozentsatz hormonabhängig zu sein als bei der Frau vor der Menopause, so daß die ablative Therapie beim Mann bessere Ergebnisse bringt. Unter den 24 Patienten dieser Arbeit mit Orchiektomie waren 16, die eine Besserung erfuhren; das entspricht 66,7%. Ähnliche Werte zeigt die Literatur: Eine Remission auf eine therapeutische Kastration wird in 68%(109), 70%(4, 100) bzw. 80%(116) berichtet, etwa doppelt so häufig wie bei Frauen vor der Menopause, wo nur etwa in 40% mit einer Besserung zu rechnen ist(100).

Auch die Hypophysektomie und die Adrenalektomie führen bei

Männern zu besseren Ergebnissen als bei Frauen, und zwar ist bei Hypophysektomie eine Remission in 50% zu erwarten im Vergleich zu 28 bis 33% bei Frauen(57); bei Adrenalektomie ist bei Männern in 53% und bei Frauen in 32,6% mit einer Remission zu rechnen(57). Allerdings bestehen insofern Parallelen, als bei beiden Geschlechtern eine positive Korrelation zwischen der Reaktion auf die Entfernung der Keimdrüsen und der Reaktion auf die Hypophysektomie entdeckt wurde(57). Daneben sind auch jene zwei Patienten mit Adrenalektomie erwähnenswert(63, F 51, F 52), die trotz des Versagens der Orchiektomie auf die Adrenalektomie hin vorübergehende subjektive Besserung zeigten, möglicherweise bedingt durch die Beseitigung der Quelle extragonadaler Steroidhormone.

Obwohl sich die obigen Resultate einer Besserung(50% bzw. 53%) auf nur acht Fälle mit Hypophysektomie(57) und 17 Fälle mit Adrenalektomie(63) bei Männern beziehen, scheinen diese Eingriffe bei fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom oder bei einem Rezidiv nach Orchiektomie erfolgreicher zu sein als bei Frauen unter vergleichbaren Umständen. Möglicherweise liegt es an den ablativen Therapieverfahren, daß - nach Angaben von Moss(73) - 16% der Männer mit Fernmetastasen mindestens fünf Jahre überlebten, aber nur 3% der Frauen mit gleich schwerem Verlauf des Mammakarzinoms.

Im folgenden sollen die zwischen den Geschlechtern bezüglich des Mammakarzinoms bestehenden Unterschiede dargestellt werden. Zu den Faktoren, die die Prognose der Männer ungünstig beeinflussen, gehört das um ein Jahrzehnt höhere Durchschnittsalter mit der höchsten Inzidenz der Krankheit in der

siebten Dekade(23, 31, 50, 53, 112). Daraus folgt die größere Mortalität durch interkurrente Erkrankungen(81), was sich auf die Prognose negativ auswirkt. Die Anamnese wird bei Männern oft als länger angegeben(23, 64, 81). Dem entsprechend findet man weniger Männer als Frauen in den als operabel geltenden klinischen Stadien I und II(31, 81).

Auffallend häufig liegen die Mammakarzinome bei Männern im zentralen Bereich der Brust - in dieser Arbeit bei 77,8% der Patienten -, bei Frauen dagegen nur in etwa 18%(31). Auch die daraus resultierende Metastasierung über die kurze parasternale Lymphknotenkette wird für die geringere Überlebenszeit angeschuldigt(77, 112). Immerhin haben auch Frauen mit zentral oder medial lokalisiertem Mammakarzinom eine schlechtere Prognose als solche mit einem lateral sitzenden Tumor.

Beim Mann erweisen sich über 90% der Brusttumoren als benigne(84), bei der Frau dagegen ist bei einem Knoten in der Brust in 50% der Fälle mit einem Karzinom zu rechnen. Wegen der zentralen Lokalisation läßt sich beim Mann eine stärkere Tendenz zum Befall der Areola und der Mamille erkennen(112). Aberrationen und Einziehungen der Mamille sowie Sekretion aus der Brustwarze kommen beim Mann häufiger vor(23, 53, 112).

Huggins et al.(53) halten das klinische Bild beim Mammakarzinom des Mannes für einheitlicher als bei dem der Frau. Als Gründe führen sie an, daß durch die geringere Menge an Fettgewebe und die subareolare Lage des Drüsengewebes die Tumoren meist palpabel sind und keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bereiten, falls sie mit Warzeneinziehung und Hautfixierung einhergehen. Lediglich im Frühstadium werden

manche Knoten noch nicht getastet; dasselbe kann bei metabolisch induzierter Adipositas vorkommen. Dennoch sind okkulte Karzinome - im Gegensatz zur Frau - eine Rarität(77).

Deshalb wird die Mammographie beim Mann seltener angewendet. Mikrokalzifikationen sind zehnmal seltener als bei der Frau; sie werden nur in 3-5% nachgewiesen(82). Als Grund wird die Funktionslosigkeit der männlichen Brust genannt(82). Die Mammographie kann für die Differentialdiagnose der Gynäkomastie, ipsilateral oder kontralateral, hilfreich sein(1).

Bezeichnend für den schwereren Verlauf bei Männern ist die Tatsache, daß eine Brustulzeration dreimal häufiger vorkommt als bei Frauen(31). Ein weiterer Unterschied betrifft die histologische Differenzierung: Männliche Mammakarzinome gehören öfter zum prognostisch an sich günstigen, gut differenzierten Typ I, weibliche Mammakarzinome häufiger zum prognostisch ungünstigen, gering differenzierten Typ III(50, 114). Daraus wird ersichtlich, daß aus der feingeweblichen Differenzierung allein, ohne den Zusammenhang mit dem klinischen Bild, keine zuverlässige Prognose gestellt werden kann.

Auf der Suche nach gemeinsamen Merkmalen des männlichen und weiblichen Mammakarzinoms findet man wiederholt die Anschauung, daß die histologischen Typen identisch sind(53, 112). Manche Autoren bestreiten das Vorkommen eines lobulären Karzinoms beim Mann, da seine Brustdrüse keine Lobuli hat(51, 64, 77). Andere haben nach langdauernder Östrogenverabreichung(89, 114) und bei einigen Patienten mit Klinefelter-Syndrom(89) Lobuli des weiblichen Typs gesehen.

Bei beiden Geschlechtern besteht linksseitige Dominanz des

Mammakarzinoms(93). Sie ist allerdings bei Frauen mit 1,30:1 im Vergleich zu 1,07 : 1 bei Männern deutlicher ausgeprägt, wie Crichlow(22) anhand einer Vielzahl von Patienten ermittelte.

Auch die Metastasierungswege sind bei beiden Geschlechtern dieselben(53). Beim Mann werden freilich die Stationen der Lymphknotenkette entlang der A. thoracica interna wegen der meist zentralen Lage der Tumoren wesentlich häufiger befallen.

Die lokale Pathogenese in der Brust führt bei Männern und Frauen zu denselben Zeichen im Röntgenbild(34, 70): Eine scharf abgegrenzte, gelappte Verschattung ist sichtbar, die sowohl homogen als auch inhomogen sein kann. Typisch ist ebenso eine Verdickung der benachbarten Hautpartien und eine Mamilleneinziehung. Einseitigkeit der Verschattung gilt bei beiden Geschlechtern als malignitätsverdächtig.

Im Hinblick auf die Therapie gibt es keine wesentlichen Unterschiede. Die einfache, seltener die radikale Mastektomie wird in den klinischen Stadien I und II angewendet, im Stadium II zusätzlich Nachbestrahlung(4, 13, 20). Im Stadium III mit seinen technisch operablen, prognostisch aber inoperablen Tumoren kommt zusätzlich die Entfernung der Keimdrüsen (bei Frauen nur vor der Menopause) in Frage(2). Die Orchiektomie bzw. Oophorektomie ist auch bei Rezidiven oder neu auftretenden Metastasen in vielen Fällen von zumindest temporärem Erfolg.

Bei weiteren Verschlechterungen kann ein Versuch mit der Adrenalektomie und/oder mit der Hypophysektomie unternommen

werden; eine erneute Besserung ist bei vorangegangener Remission auf die Entfernung der Keimdrüsen wahrscheinlich. Im Stadium IV ist nur die einfache Mastektomie und zusätzlich palliative Gonadektomie(109) oder palliative Bestrahlung des Primärtumors indiziert. Im präfinalen Stadium schließlich können Zytostatika das Leben verlängern.

In jüngster Zeit wird zunehmend die Tendenz beobachtet, bei beiden Geschlechtern in den Stadien I und II nur noch die einfache Mastektomie durchzuführen(24, 38, 64). Die Ergebnisse sollen sich von denen nach radikaler Mastektomie nicht unterscheiden.

Zusammenfassung

110 Fälle von primärem Mammakarzinom bei Männern aus der Literatur der Jahre 1955 bis 1977 wurden durchgesehen und die Ergebnisse diskutiert. Das Mammakarzinom des Mannes ist eine seltene Erkrankung ; es macht etwas mehr als 1% aller Mammakarzinome aus. Das Durchschnittsalter der 110 Patienten beträgt 58,8 Jahre. Die Dauer der Anamnese beläuft sich auf 15,3 Monate im Schnitt (bis zum Beginn der Behandlung) und übertrifft die Dauer der Anamnese bei Frauen.

Sekretion aus der Mamille und eine Tumorzunahme gelten als Frühsymptome, Ulzeration und Abnormitäten von Mamille, Areola und umgebender Haut als Spätsymptome; ein tastbarer Tumor selbst ist das häufigste Symptom. Die klinische Untersuchung bedient sich vor allem der Inspektion und Palpation, nimmt aber auch radiologische, hormonale, zytologische und histologische Methoden zu Hilfe. Differentialdiagnostisch ist haupt-

sächlich die Abgrenzung der Gynäkomastie von Bedeutung.

In der Ätiologie wird eine genetisch bedingte Disposition zum Mammakarzinom und sogar zu malignen Tumoren überhaupt diskutiert, zumal eine Reihe von Patienten zu mehrfacher Karzinombildung neigt. Hormonale Ursachen sind in einigen Fällen naheliegend, insgesamt gesehen aber nicht erwiesen. Das Forschen nach Östrogenrezeptoren wie bei der Mammakarzinompatientin könnte die Rolle der Östrogene erhellen. Die endokrin gestörten Männer mit Klinefelter-Syndrom haben 20mal öfter mit einem Mammakarzinom zu rechnen als Männer vom Genotyp 46 XY.

Der Primärtumor breitet sich schnell in der Brust und dann in ihrer Umgebung durch infiltratives Wachstum aus. Er befällt zuerst die regionalen axillaren und bei zentralem Sitz auch die parasternalen Lymphknoten, später die infra- und supraclavicularen Lymphknoten, schließlich setzt er, vor allem in Knochen, Lunge und Pleura, Haut, Leber und Gehirn Fernmetastasen.

Die Therapie besteht im Stadium I aus einfacher Mastektomie, im Stadium II aus einfacher (seltener radikaler) Mastektomie mit Nachbestrahlung, im Stadium III aus radikaler Mastektomie, Orchiektomie, evtl. mit Östrogentherapie, im Stadium IV aus palliativer einfacher Mastektomie mit Orchiektomie oder palliativer Strahlentherapie. Rezidive und sekundär auftretende Metastasen werden mit Orchiektomie, dann mit Adrenalectomie und/oder Hypophysektomie und schließlich mit Zytostatikatherapie angegangen.

Eine eindeutige Abhängigkeit der Überlebenszeit von der

Anamnesedauer konnte nicht festgestellt werden. Die Überlebenszeit betrug im Durchschnitt im klinischen Stadium I 71 Monate, im Stadium IV 24 Monate, in allen Stadien zusammen 48 Monate. Die Prognose war bei tumornegativen axillaren Lymphknoten besser als bei metastatischem Lymphknotenbefall. Am längsten überlebten die 50- bis 59-Jährigen. Die Patienten mit Paget-Karzinom hatten eine bessere Prognose als die mit anderen histologischen Typen. Die häufigste Todesursache ist das weit fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom.

FALL-ZUSAMMENSTELLUNG

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jahren	Dauer der Anamnese in Monaten	Lokali- sation	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 1(7)	33	36	rechts	Ulzerierte, fixierte Brustmasse
F 2(47)	6	1	links	Gerundete, glatte Masse un- ter der Warze, nicht fi- xiert
F 3(109)	85			
F 4(109)	69			
F 5(109)	64			
F 6(109)	63			
F 7(109)	70			
F 8(109)	53			
F 9(119)	59	12	rechts	roter, juckender, wachsen- der Prozeß der Warze
F 10(14)	56	0	links	5x3 cm große Masse unter der Areola, an Pektoralis- faszie und Haut fixiert
F 11(96)	47	12	rechts	Primärtumor, nicht an Haut und Pektoralis fixiert
F 12(96)	62	14	1. links, 2. rechts	1. Großer Primärtumor bis zu den Organgrenzen 2. Primärtumor, mit der Umgebung verwachsen
F 13(96)	60	7	links	Primärtumor bis über die Or- gangrenzen, mit der Umge- bung verwachsen

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
	III	
Axillare Lymphknoten palpabel, einer metastatisch besiedelt		Hormone s. Tab. 5!
keine Metastasen		
keine axillaren Metastasen	I	
keine Fernmetastasen	III	
Knochenmetastasen, Lymphangi- osis carcinomatosa	IV	
1. Bewegliche Lymphknoten palpabel 2. Keine Lymphknoten palpabel	1. II 2. III	
bewegliche Lymphknoten palpabel	III	

Röntgenbefunde	Histologie	primäre Therapie
	Gangkarzinom	einfache Mastektomie
	Adenokarzinom	radikale Mastektomie
	Biopsie: "Karzinom"	Mastektomie
	Biopsie: "karzinom"	Mastektomie
		Mastektomie
	infiltrierendes Gangkarzinom, Grad II	Mastektomie
	unklassifizier- tes Karzinom	Mastektomie
	Biopsie: "Karzinom"	
	papilläres Kar- zinom der Brust- warze und -haut	einfache Exzision
keine Anzeichen von Fernmetastasen	szirrhöses Kar- zinom, Paget- Karzinom der Brustwarze	radikale Mastektomie, Hauttransplantation, Strahlentherapie der knotigen Areale
Knochenmetastasen		

Verlauf

Gute Heilung, nach 18 Monaten Knoten der rechten Axilla, Exzision, gute Heilung, nach 18 Monaten Rezidiv, Orchiektomie, Tod 14 Tage später durch Apoplexie

unkomplizierte Heilung

später Orchiektomie, auch wegen des Prostatakarzinoms, nach 60 Monaten keine Krankheitszeichen

inoperables Rezidiv, Orchiektomie, 9 Monate subjektive und objektive Besserung

später inoperables Rezidiv mit Knochenmetastasen, Orchiektomie, 12 Monate subjektive und objektive Besserung

später inoperables Rezidiv mit Knochenmetastasen, Orchiektomie, kein Anwachsen der Metastasen, subjektives Wohlbefinden mindestens 18 Monate

später inoperables Rezidiv mit Knochenmetastasen, Orchiektomie, nach 28 Monaten keine Tumoraktivität

später inoperables Rezidiv mit Knochenmetastasen, Orchiektomie, 12 Monate subjektive Besserung, dann Cortison, Östradiol, Stilböstrol, Hypophysektomie, alles erfolglos, nach 47 Monaten kritischer Zustand

5 Jahre guter Zustand ohne Zeichen eines Rezidivs

Abstoßung der ersten Hauttransplantats, Ersatz durch ein neues, Entlassung in gutem Zustand

2 Monate symptomfrei, dann verschollen

100 Monate symptomfrei, dann Tod

10 Jahre symptomfrei, dann verschollen

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
36	Klinefelter-Syndrom, Gynäkomastie
mindestens 60	Prostatakarzinom
mindestens 9	
mindestens 12	Hoden fast völlig atrophisch
mindestens 18	Hodenatrophie
mindestens 28	
mindestens 47	
mindestens 60	
	beidseitige Brustschwellung, histologisch nicht als Gynäkomastie angesehen
mindestens 2	
100	synchrones Wachstum beider Karzinome
mindestens 120	Gynäkomastie

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jahren	Dauer der Anamnese in Monaten	Lokalisation	Lokalbefunde bei der Erstuntersuchung
F 14(96)	37	17	rechts	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Umgebung verwachsen
F 15(96)	59		rechts	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Umgebung verwachsen
F 16(96)	70	120	rechts	Primärtumor greift breit auf die Nachbarschaft über, Ulzeration
F 17(96)	58	10	rechts	relativ großer Primärtumor
F 18(96)	71		links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organgrenzen überschritten
F 19(96)	76	3	rechts	relativ großer Primärtumor hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organgrenzen überschritten
F 20(96)	81		links	ulzerierender, breit auf die Nachbarschaft übergreifender Tumor
F 21(96)	50	7	links	kleiner, streng auf die Brust begrenzter Primärtumor
F 22(96)	59	7	links	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Umgebung verwachsen
F 23(96)	36	9	links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organgrenzen überschritten
F 24(96)	66	17	links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organgrenzen überschritten
F 25(96)	62	2	links	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Umgebung verwachsen

Metastasen bei der Diagnose	klinisches Stadium	Laborbefunde
bewegliche Lymphknoten palpabel	II	
bewegliche Lymphknoten palpabel	III	
fixierte Lymphknoten palpabel, auch nicht regionale; Lungen-, kutane und subkutane Metastasen	IV	
bewegliche Lymphknoten palpabel	II	
bewegliche Lymphknoten palpabel, Lungenmetastasen	IV	
keine Lymphknoten palpabel	I	
fixierte Lymphknoten palpabel, Lebermetastasen	IV	
bewegliche Lymphknoten palpabel	II	
feste Lymphknoten palpabel, nicht regionale Lymphknoten-, Knochen- und subkutane Metastasen	IV	
fixierte Lymphknoten palpabel, nicht regionale Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen	III	
bewegliche Lymphknoten palpabel	II	
bewegliche Lymphknoten palpabel	III	

Röntgenbefunde	Histologie	primäre Therapie
Lungenmetastasen		
Knochenmetastasen		
Lungenmetastasen, Knochenmetastasen		

Verlauf
progredienter Verlauf, Tod
13 Monate symptomfrei, dann wegen kutaner und subkutaner Metastasen Progredienz und Tod
4 Monate symptomfrei, dann Progredienz, Tod
32 Monate symptomfrei, dann Progredienz, Tod
19 Monate symptomfrei, dann wegen der Lungenmetastasen Progredienz, Tod
7 Jahre symptomfrei, dann Progredienz, Tod
progredienter Verlauf, Tod
81 Monate symptomfrei, dann Lungenmetastasen, die zum Tod führten, zusätzlich Bronchuskarzinom mit verschiedener Histologie
1 Jahr symptomfrei, dann Progredienz, Tod mit Lymphangi- osis carcinomatosa
2 Monate symptomfrei, dann Progredienz, Tod
8 Monate symptomfrei, dann wegen nicht regionaler Lymph- knotenmetastasen Progredienz, Tod
4 Monate symptomfrei, dann Progredienz, Tod

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
3	FA: Mammakarzinom der Schwester
25	
17	Gynäkomastie
59	
32	
96	
3	
93	zusätzlich Bronchuskarzinom
17	
11	
39	
6	Gynäkomastie

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jah- ren	Dauer der Anamnese in Mona- ten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 26(96)	75	0	links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten
F 27(96)	71	24	links	ulzerierender, breit auf die Nachbarschaft übergreifender Primärtumor
F 28(96)	70	4	rechts	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Um- gebung verwachsen
F 29(96)	46	36	rechts	Kleiner, streng auf die Brust begrenzter Primärtu- mor
F 30(96)	69	14	links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten
F 31(96)	58	3	links	kleiner, streng auf das Ur- sprungsorgan begrenzter Primärtumor
F 32(96)	52	19	links	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten
F 33(96)	44	2	rechts	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten
F 34(96)	67	4	rechts	kleiner, streng auf das Ur- sprungsorgan begrenzter Primärtumor
F 35(96)	75	14	rechts	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten
F 36(96)	61	9	rechts	relativ großer Primärtumor, hat seinen Entstehungsort, aber noch nicht die Organ- grenzen überschritten

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
keine Lymphknoten palpabel	I	
fixierte Lymphknoten palpabel	IV	
fixierte Lymphknoten palpabel	III	
bewegliche Lymphknoten palpabel, nicht regionale Lymphknotenmetastasen	II	
bewegliche Lymphknoten palpabel	II	
keine Lymphknoten palpabel	I	
keine regionalen Lymphknoten palpabel, nicht regionale Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen	IV	
fixierte Lymphknoten palpabel	III	
keine Lymphknoten palpabel	I	
keine Lymphknoten palpabel	I	
keine Lymphknoten palpabel	I	

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
Knochenmetastasen		

Verlauf

90 Monate symptomfrei, dann Tod

4 Monate symptomfrei, dann nicht regionale Lymphknoten- und Lungenmetastasen, Tod

8 Monate symptomfrei, dann nicht regionale Lymphknotenmetastasen, kutane und subkutane Metastasen, Lymphangiosis carcinomatosa, Progredienz, Tod

28 Monate symptomfrei, dann Progredienz wegen kutaner und subkutaner Metastasen über 64 Monate hinweg

89 Monate symptomfrei, dann 2 Monate Progredienz

62 Monate symptomfrei

65 Monate symptomfrei, dann wegen Lebermetastasen Progredienz, Tod

6 Monate symptomfrei, dann Progredienz wegen Knochenmetastasen über 7 Monate hinweg

30 Monate symptomfrei

31 Monate symptomfrei, dann wegen Knochenmetastasen progredienter Verlauf über 2 Monate hinweg

10 Monate symptomfrei

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
90	
15	
60	Gynäkomastie
mindestens 92	Gynäkomastie
mindestens 91	
mindestens 62	Gynäkomastie
70	Gynäkomastie
mindestens 13	Gynäkomastie
mindestens 30	
mindestens 33	
mindestens 10	zusätzlich Bronchuskarzinom, Vater an malignem Darmtumor verstorben, Mutter Mammakarzinomträgerin, an Magenkarzinom verstorben

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jahren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 37(96)	60	12	rechts	Primärtumor bis über die Organgrenzen, mit der Um- gebung verwachsen
F 38(35)	61	48	links	Knoten mit Größenzunahme, Rötung, Ulzeration
F 39(54)	59	6	rechts	Schwellung der Brust
F 40(54)	52	2	rechts	Krustenbildung der Brust- warze
F 41(54)	55			Brustschwellung mit War- zeneinziehung
F 42(44)	35	6	rechts	Knoten in der Brust
F 43(111)	67	60	links	Großes schmieriges Ulkus der Brust, Haut der Umge- bung kaum auf der Unterla- ge verschieblich
F 44(25)	63	0	rechts	1,5cm großer Tumor unter der Mamille, hart, beweg- lich, serös-sanguinöser Ausfluß
F 45(102)	30			Knoten in der Brust
F 46(102)	30	1		Ulzeration der Areolahaut
F 47(85)	69		1. links, 2. rechts	1. harter, beweglicher Kno- ten, 6x3x2cm; 2. 3x2x1cm große harte Masse mit Grüb- chenbildung der Haut, syn- chron wachsend
F 48(79)	77	24	rechts	5x4x3cm großer Knoten sub- areolar, Mamillen-"Ekzem"

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
bewegliche Lymphknoten palpabel	III	
mehrere Knoten, z.T. fixiert in der linken Axilla, Knochen- und Pleurametastasen	IV	Hb 11g%, Urinanalyse o.B., Serunkalzium, -phosphat und -AP normal
axillare Lymphknoten betroffen	III	Hormone s. Tab. 5!
axillare Lymphknoten betroffen	III	Hormone s. Tab. 5!
		Hormone s. Tab. 5!
Schwellung der axillaren Lymphknoten		
mehrere axillare Lymphknoten tastbar	III	
		Hormone s. Tab. 5! Spez. Uringewicht 1010 Hb 9g%, H-N 50mg%, Serum-Kreatinin 5,1mg%
		Barr-Körperchen negativ
massive Vergrößerung der axillaren und unteren tiefen Halslymphknoten	IV	Barr-Körperchen negativ, Chromosomen 46XY, s. a. Tabelle 5!
1. in der linken Axilla Knoten; 2. in der rechten Axilla gummiartiger beweglicher Knoten; Knoten in jeder Leistenregion		Chromosomen 47 XXY, Hormone s. Tab. 5!
viele axillare Lymphknoten vergrößert		

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
lytische Knochenmetastasen, Ausziehung der Pleura, als metastatisches Karzinom interpretiert	Adenokarzinom	Delalutin/17 -Hydroxyprogesteronacproat
	Adenokarzinom	Strahlentherapie, dann radikale Mastektomie
	szirrhöses Adenokarzinom	Strahlentherapie
	Gangkarzinom	lokale Mastektomie
	anaplastisches Karzinom	
kein Hinweis auf Lungenmetastasen	vorwiegend drüsig, teilweise solid aufgebautes Karzinom	radikale Mastektomie
	"Karzinom"	radikale Mastektomie
	schwach differenziertes Adenokarzinom	radikale Mastektomie
multiple Metastasen	infiltrierendes Adenokarzinom	
	1. links Komedo-karzinom; 2. re. Karzinom vom Komedo- und Muzintyp	
keine Knochenmetastasen	Paget-Karzinom der Mamille, darunter intraduktales Karzinom	radikale Mastektomie

Verlauf
6 Monate symptomfrei
allgemeine Besserung, allmähliches Erreichen von Schmerzfreiheit, Gewichtszunahme, Rekalzifizierung
3 Monate nach der Operation keine Beschwerden
5 Monate später kontralaterale Lymphknoten- und Knochenmetastasen; keine Reaktion auf Stilböstrol, daher Absetzen nach 6 Monaten
post operationem Stilböstrol, Strahlentherapie, Unterbrechung der Stilböstroltherapie nach 3 Jahren, als die Gynäkomastie besorgniserregend wurde; Wohlbefinden
Bald Metastasen in Lungen und Brustwirbeln, die zu deren Zusammenbruch und zur Paraplegie führten, unbeherrschbare Infektion der Niere und der ableitenden Harnwege, Tod an septischer Pneumonie
Tod nach wenigen Tagen
Verweigerung weitergehender diagnostischer Maßnahmen, 1 Monat nach der Diagnose des zweiten Karzinoms Sepsis, Tod

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
mindestens 6	
mindestens 4	
mindestens 3	Klinefelter-Syndrom, keine Gynäkomastie, Leistenhernie links
mindestens 11	Klinefelter-Syndrom, 12 Jahre Leisten- hernie links
mindestens 84	Klinefelter-Syndrom, Mosaizismus, 10 Jah- re bilaterale Leistenhernie
	Klinefelter-Syndrom, bilaterale Gynäkomas- tie
	Klinefelter-Syndrom, Körperhöhe 184 cm, Spannweite der Arme 196 cm, Gynäkomastie
7	Zuvor geschlechtsumwandelnde Operation vom Mann zur Frau und Östrogenzufuhr
0	Zuvor geschlechtsumwandelnde Operation vom Mann zur Frau, Östrogenzufuhr über Jahre hinweg in der Anamnese
45	Klinefelter-Syndrom, beidseitige Brust- vergrößerung
	zuvor 6 Jahre Östrogentherapie wegen eines Prostatakarzinoms, Gynäkomastie

Fall-Nr. (Literatur- verz.- Nr.)	Alter in Jah- ren	Dauer der Anamnese in Monaten	loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 49(27)	47		links	Asymptomatischer Knoten von 2 cm Durchmesser
F 50(40)	1. 51 2. 77	1. 6 2. 1	1. links 2. rechts	1. Serös-sanguinöser Aus- fluß aus der Areola bei 2 Uhr; keine Masse tastbar; 2. nach 26 Jahren harter, umschriebener Tumor hinter der Mamille, an sie geheft- tet
F 51(63)	52		rechts	
F 52(65)	66		links	
F 53(30)	74	1	links	Masse von 5cm Durchmesser, die Mamille ersetzend, mit dem Pectoralis verwachsen, beginnende Fixierung an die Brustwand
F 54(21)	53	12	rechts	Mamille eingezogen, vergrößert und blutbedeckt; 2x3 cm großer fester Knoten an die Areola fixiert, über der Brustwand verschieblich
F 55(21)	61	1	links	3x4cm große Masse, an die Mamille geheftet, auf der Unterlage verschieblich
F 56(16)	50	48	1. rechts 2. links	1. 2x2cm große seichte, "weinende" Ulzeration der Mamille und Areola, keine Masse darunter; 2. 1 Jahr später kleiner Bezirk mit Ausfluß an der Mamille links, kein Tastbefund

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
1. in der linken Axilla harter, beweglicher Knoten 2. in der rechten Axilla kleiner weicher, beweglicher Knoten	1. II 2. II	
		bei Wiederaufnahme Hyperkalziämie von 13mg/100ml, Hyperkalziurie zwischen 359 und 493mg/24 h
axillare Lymphknoten metastasenfrei		nach Orchiektomie Urinkalziumausscheidung 272 mg/die, nach Adrenalectomie Anstieg der alk. Phosphatase
axillare Lymphknoten vergrößert	III	Chromosomen 47 XXY; Hormone s. Tabelle 5!
in der Axilla einige kleine Lymphknoten tastbar		Geschlechtschromosomen XY
mehrere elastische, bewegliche Lymphknoten in beiden Axillae und in der linken Fossa supraclavicularis tastbar, nicht als Metastasen verifiziert		Hb 14,1g%, Thrombozyten 200 000, Leukozyten 73 200 mit 76% Lymphozyten und -blasten
1. axillare Lymphknoten rechts metastasenfrei; 2. axillare Lymphknoten links metastasenfrei;		keine Radiojodspeicherung der Rippenmetastasen; Chromosomen 46 XY/47 XXY; Hormone s. Tabelle 5!

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
	Gangzellkarzinom Grad IV	einfache Mastektomie
	1. Adenokarzinom Grad II; 2. gut differenziertes Adenokarzinom	1. einfache Mastektomie, anschließend Strahlentherapie; 2. radikale Mastektomie
	infiltrierendes Gangzellkarzinom	radikale Mastektomie, anschließend eine volle Kobalttherapie
	infiltrierendes Gangkarzinom	radikale Mastektomie
	infiltrierendes Karzinom mit wenig differenzierten Epithelzellen	Bestrahlung, dann Entfernung des Tumors
kein Hinweis auf Lungenmetastasen	Paget-Karzinom	radikale Mastektomie und Hauttransplantation, Bestrahlungen mit insgesamt 3000 rd
	Paget-Karzinom	radikale Mastektomie mit Hauttransplantation
	1. re. Paget-Karzinom; intraduktales Karzinom; 2. li. Paget-Karzinom; Milchgangkarzinom	1. rechts radikale Mastektomie; 2. nach 1 Jahr radikale Mastektomie links

Verlauf

Nach 12 Monaten Schmerzen durch Skelet- und Pleurametastasen, Strahlentherapie des linken Femur ohne Erfolg, nach 16 Monaten Hämatemesis und Meläna, trotz Bluttransfusion keine Besserung, nach wenigen Tagen Atemnot, Zyanose, Tod

4 Monate nach der Operation des rechten, späteren Mammakarzinoms Wohlbefinden

Wegen Knochenmetastasen nach 2 Jahren bilaterale Orchiektomie ohne Besserung, Adrenalektomie, sechsmonatige Schmerzfreiheit, Bekämpfung erneuter Schmerzen mit Fluorouracil 18 Monate erfolgreich, erneute Schmerzen durch Methotrexat, später ThioTEPA relativ erfolgreich bekämpft

Nach 11 Monaten Knochenmetastasen, Pleurametastasen, Kobbalttherapie, nach 11 Monaten erneut generalisierte Knochenschmerzen, bilaterale Orchiektomie, Adrenalektomie, fokale Strahlentherapie, Methotrexat und ThioTEPA sowie Analgetika, jeweils nur vorübergehender Erfolg, langsames Fortschreiten der Krankheit bis zur Krankenhauseinweisung mit Lebervergrößerung und im Koma, Tod

Nach 3 Monaten wegen Knochenmetastasen und eines Interstitialzellentumors Orchiektomie, fokale Bestrahlung der LWS-Metastasen, Palliativbehandlung mit Prednison, jedoch unaufhaltsame Verschlechterung und Tod

Nach 5 Jahren rapid anwachsende Atemnot, Pleuraerguß, Lungenmetastasen, bilaterale Orchiektomie, bei Tumorfortschreiten nach 3 Monaten Palliativbestrahlung von Rippen und Wirbelsäule, Behandlungsversuche mit 5-Fluorouracil und Prednison erfolglos, Tod am metastasierten Karzinom

5 Jahre rezidivfrei

2 Jahre nach der radikalen Mastektomie links Knochenschmerzen durch Metastasen des Mammakarzinoms, bilaterale Orchiektomie mit anfänglicher Besserung, nach 6 Monaten stärkerer Schmerz trotz Bestrahlung von LWS und Becken, bilaterale Adrenalektomie, keine Besserung, trotz Therapie mit 5-Fluorouracil weitere Verschlechterung und Tod

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
16	Autopsie: Metastasen in Lungen, Leber, linkem Femur und Magen
1. 312; 2. mindestens 4; zusammen mindestens 316	22 Jahre nach dem ersten Mammakarzinom Karzinom des sigmo-rektalen Übergangs
mindestens 48	
52	
8	Klinefelter-Syndrom, Interstitialzellentumor des linken Hodens
72	
mindestens 60	zusätzlich chronische lymphatische Leukämie
48	Klinefelter-Syndrom, Mosaizismus; früher Chordom des Os sacrum, zwei Lipome der Lendenregion, temporo-parietales Spongiblastom, Lipom der seitlichen Brustwand, papilläres Schilddrüsenkarzinom

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jahren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 57(94)			links	zentral gelegener Tumor, 3,5cm Durchmesser, Mamille eingezogen
F 58(94)			rechts	zentral gelegener Tumor von 2,5cm Durchmesser
F 59(94)			rechts	zentral gelegener Tumor von 2,5cm Durchmesser
F 60(94)			rechts	zentral gelegener Tumor von 2cm Durchmesser
F 61(94)			links	zentral gelegener Tumor von 6cm Durchmesser
F 62(94)			links	zentral gelegener Tumor von 2cm Durchmesser
F 63(94)			links	zentral gelegener Tumor von 2cm Durchmesser
F 64(94)			links	zentral gelegener Tumor von 2cm Durchmesser
F 65(17)	59	1	rechts	1x2cm großer Knoten, Ma- milleneinziehung
F 66(17)	67		rechts	2x3cm großer Knoten
F 67(17)	56	6	rechts	0,5cm großer Tumor subare- olar, Mamillenhaut "ery- thematös"
F 68(17)	57	6	links	Einziehung und Ulzeration der Mamille, umgebende Haut dicht und hart, 3x3cm große Masse subareolar, beweglich
F 69(120)	67	0	1. rechts 2. links	1. Rechts starke Masse von 1-1,5cm Durchmesser, an die Mamille geheftet und sie einziehend; 2. links kleine harte Masse von 0,8 cm Durchmesser, nicht an die umgebenden Gewebe ge- heftet
F 70(6)	73	6	links	Kleine Exkoration und Ent- zündungszeichen der Mamil- le, umgebende Haut reizlos und verschieblich

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
keine	I	
keine	I	
keine	II	
Axilla	II	
Axilla	II	
keine	I	
keine	I	
	I	
5 von 27 Lymphknoten tumor-positiv		
10 von 19 Lymphknoten tumor-positiv		
Lymphknoten metastasenfrei	I	
1. in der rechten Axilla 2 kleine bewegliche Lymphknoten tastbar; 2. in der linken Axilla keine Lymphknoten tastbar	II	alle Laboruntersuchungen innerhalb normaler Grenzen
axillare Lymphknoten nicht tastbar		BKS 29/60, Monozyten 20%

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
nach 6 Jahren Knochenmetastasen	solides Karzinom	radikale Mastektomie, post operationem Bestrahlung
	undiff. solides Karzinom	diagnostische Tumorexzision, Bestrahlung
	szirrhöses, z.T. großzelliges Karzinom	einfache Mastektomie, post operationem Bestrahlung
	szirrhöses Karzinom	radikale Mastektomie, danach Bestrahlung
	undifferenziertes solides Karzinom	einfache Mastektomie, danach Bestrahlung
	szirrhöses Karzinom	einfache Mastektomie, danach Bestrahlung
	szirrhöses Karzinom	radikale Mastektomie, danach Bestrahlung
	Milchgangkarzinom	radikale Mastektomie, danach Bestrahlung
	Paget-Karzinom der Areolahaut	radikale Mastektomie, dann Kobalttherapie
	Paget-Karzinom der Areolahaut, Gangkarzinom	radikale Mastektomie, danach Bestrahlung
	in der Epidermis "pagetoide" Zellen	radikale Mastektomie und anschließend Bestrahlung
	Paget-Karzinom der Brustwarze	radikale Mastektomie und Hauttransplantation
Thoraxaufnahme o. B.	1. Re. infiltr. Gangkarzinom mit Carcinoma in situ; 2. li. infiltrierendes intraduktales Karzinom mit Carcinoma in situ	lokale Exzision, gefolgt von bilateraler radikaler Mastektomie, post operationem Bestrahlung
keine Lungenmetastasen	Paget-Karzinom der Mamille	Mastektomie

Verlauf

nach 6 Jahren Metastasen in Kreuzbein, LWS, BWS, Beckenring, Trochanteren, daher Gestagentherapie (Cyproteronacetat), dann Progynon-Depot, Prednison

nach 2 Jahren Lokalrezidiv, deshalb Bestrahlung

später szintigraphisch Lebermetastasen nachgewiesen

mehrfach Rezidive an der Operationsnarbe, 1-4 Jahre nach der Diagnose, zudem Metastasen in der linken Axilla und in Knochen, daher 4 Nachoperationen und Bestrahlungen der Metastasen sowie des Operationsgebiets

nach 4 Jahren Rezidiv in der linken Axilla; der Patient erschien nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen

18 Monate nach Therapiebeginn Metastase der linken Axilla, Exzision und Bestrahlung

viereinhalb Jahre rezidiv- und metastasenfrei

später wegen Metastasen Orchiektomie, ohne Erfolg, Tod

später wegen Metastasen Orchiektomie und Chemotherapie, erfolglos, Tod durch Metastasen

später wegen Metastasen Orchiektomie, erfolglos, Tod an multiplen Metastasen

nach 30 Monaten Fernmetastasen, bilaterale Orchiektomie mit gutem Palliativeffekt, Weiterleben trotz fortbestehen der Krankheit

6 Monate später guter Gesundheitszustand und keine Anzeichen von Metastasen durch klinische Untersuchung, Röntgenaufnahmen von Skelett und Lunge sowie durch ein Leberszintigramm festgestellt

Rezidivfreier Verlauf, Tod an einer interkurrenten Erkrankung

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
mindestens 96	
mindestens 42	
mindestens 30	
mindestens 24	
mindestens 48	Bruder von F 62; eine Schwester an Mamma- sarkom verstorben
mindestens 60	Bruder von F 61; eine Schwester an Mamma- sarkom verstorben
mindestens 48	
mindestens 54	
51	
36	
54	
65	
mindestens 6	synchrones Wachstum der Primärtumoren in beiden Brüsten
60	

Pall-Nr. (Literatur- verz.- Nr.)	Alter in Jah- ren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 71(57)	43		links	kleiner Knoten von 1cm am oberen äußeren Areolarand, an die Haut, aber nicht an tiefere Schichten fixiert
F 72(57)	57	18	links	Knoten der Mamilla von 3 cm
F 73(57)	57			
F 74(57)	55			
F 75(103)	71		rechts	Brust walnußgroß, hart; Warze und Areola an den darunterliegenden Tumor fixiert, dieser über der Muskulatur beweglich
F 76(70)	57	0	links	harte, fast kugelförmige Formation von 2,5cm Durch- messer an der Grenze des Außenquadranten, gegen Un- terlage und Haut nur be- schränkt beweglich; Einzie- hung und Abflachung der Mamille
F 77(31)	72		links	Ulzeriertes Karzinom von großen Ausmaßen
F 78(28)	54			Knoten der Brust, an die Brustwand fixiert
F 79(76)	53		rechts	langsam fortschreitende Brustschwellung
F 80(10)	65		links	

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
klinisch keine Lymphadenopathie	I	
axillare Lymphknoten tastbar als Metastasen verifiziert		
keine Metastasen in Lymphknoten tastbar		
Metastasen in den Lymphknoten nachweisbar		
keine Lymphknoten tastbar	II	
axillare Lymphknoten nicht vergrößert		keine endokrinologischen Abweichungen
9 von 17 Lymphknoten mit Metastasen	III	
1 axillarer Lymphknoten tastbar		Hormone s. Tabelle 5! Chromosomen XXY
neoplastische Invasion der axillaren Lymphknoten		Samenanalyse: keine Samenzellen; Hormone s. Tabelle 5!
		Chromosomen 47 XXY, Barr-Körperchen positiv

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
nach 9 Jahren multiple Lungenmetastasen	Adenokarzinom	radikale Mastektomie
nach 17 Monaten Pleuraerguß links, nach 39 Monaten Lungenmetastasen rechts	infiltrierendes Gangkarzinom	Stilböstrol, nach 2 Monaten radikale Mastektomie
		Mastektomie und Bestrahlung
		Mastektomie, danach Strahlentherapie
Mammographie: intensiver, homogener Schatten, Mikrokalzifikation unter der Mamille	solides, teils intrakanalikulär lokalisierendes Karzinom	einfache Mastektomie
Mammographie: Exzentrische flächenhafte Verschattung 15x18mm mit ungenauer Begrenzung, im Inneren feine Verkalkungen	dissoziierendes Karzinom mit Komedostrukturen	Mastektomie, post operationem Strahlentherapie
	Adenokarzinom	radikale Mastektomie
		Bestrahlung
	Gangkarzinom	radikale Mastektomie, später Strahlentherapie
	Adenokarzinom	Operation

Verlauf

nach 9 Jahren Hirnmetastasen, deshalb bilaterale Orchiectomie, Stilböstrol- und Strahlentherapie, vorübergehende Besserung, nach 27 Monaten erneut Symptome einer Läsion im linken Stirnlappen(EEG), Besserung nach Hypophysektomie, nach 13 Monaten Lungen- und Knochenmetastasen, Strahlentherapie, dann Zytostatika, Wohlbefinden, Tod durch Pneumonie

nach 17 Monaten Pleurametastasen, bilaterale Orchiectomie, nach weiteren 18 Monaten der Besserung subkutane Metastase, nach 8 Monaten Lungenmetastasen, Stilböstroltherapie erfolgreich, allerdings Wachstum zusätzlicher Hautmetastasen, nach weiteren 24 Monaten Pleurametastasen, Hypophysektomie, nach 7 Monaten alle Hautmetastasen verschwunden

nach 2 Jahren Lymphknotenmetastasen, Exzision, 4 Jahre später Metastasen in beiden Lungen, Stilböstroltherapie führte zum Fortschreiten der Krankheit, daher Hypophysektomie, Wohlbefinden, Tod durch Herzversagen wegen Lungenfibrose

nach 4 Jahren Knochen- und Lungenmetastasen, Hypophysektomie, völlige Symptombefreiheit für mindestens 32 Monate

nach 21 Monaten Lymphknotenvergrößerung in der linken Axilla; Zytostatika

nach 7 Monaten viele Knoten in Haut und Transplantat über der Wunde, Androgentherapie mit Halotestin, nach 2 Monaten Besserung, nach 16 Monaten Anwachsen der Hautknoten, unter der linken Clavicula Lymphknoten tastbar, Knochenmetastasen, Absetzen des Halotestin ohne Besserung, bilaterale Orchiectomie, Hautläsionen und Körpergewicht für 11 Monate stabil, dann rapide Verschlechterung und Tod nach 3 Monaten

Stillstand des lokalen Wachstums, einigermaßen erträglicher Zustand bis zum Tod

nach 5 Jahren Schwellung der rechten supraklavikulären Region und der linken Halsregion, Rezidiv an der Operationsnarbe, palliative Orchiectomie

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
178	
mindestens 71	
120	
mindestens 88	
mindestens 21	
37	
36	Klinefelter-Syndrom, Gynäkomastie
mindestens 60	Orchitis in der Anamnese, Größe 167cm, unteres Segment 83cm, Spannweite der Arme 166cm
	Klinefelter-Syndrom, früher spinoszellulä- res Epitheliom der Zunge

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jah- ren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 81(59)		5		
F 82(59)		12		
F 83(59)		12		
F 84(59)		24		
F 85(59)		3		
F 86(59)		2		
F 87(59)		3		
F 88(59)		24		
F 89(59)		60		
F 90(59)		12		
F 91(59)		96	links	Knoten im Bereich der Ma- mille, Ulzeration
F 92(59)		5		
F 93(59)		2		
F 94(59)		2		
F 95(91)	72	9	rechts	faustgroßer, ulzerierter Tumor, an die Brustwand fixiert, ersetzte die Brust
F 96(52)	52	1	links	5x4cm große Masse, die Haut infiltrierend, an die tiefe Faszie fixiert
F 97(52)	51	24	rechts	8x7cm große Läsion, pilz- artige Vorwölbung, Tumor an Pektoralismuskeln fi- xiert

Metastasen bei der Diagnose	Klini- sches Sta- dium	Laborbefunde
	II	
	III	
	II	
	III	
	I	
	I	
	I	
	III	
	III	
	II	
Metastase im Oberkieferbe- reich	IV	
	II	
	II	
	II	
		Chromosomen 47 XXY; Hormone s. Tabelle 5!
bewegliche vergrößerte Lymphknoten in der Axilla tastbar	III	
harte, fixierte Lymphknoten in beiden Axillae, multiple Lungen- und Knochenmetasta- sen	IV	

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
	Adenokarzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	solides Karzinom	radikale Mastektomie mit Ligatur der A. thoracica interna
	solides Karzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	solides Karzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	Carcinoma in situ	radikale Mastektomie
	undifferenziertes Karzinom	radikale Mastektomie
	Milchgangkarzinom	radikale Mastektomie
	Adenokarzinom	einfache Mastektomie
	solides Karzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	solides Karzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	Adenokarzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	solides Karzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	teils szirrhöses teils Adenokarzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	teils szirrhöses teils Adenokarzinom	radikale Mastektomie, Röntgentherapie
	infiltrierendes unspezifisches Gangkarzinom	palliative Mastektomie, Strahlentherapie, Stilböstrol und Prednison
Lunge o. B.	wenig differenziertes schleimsezernierendes Adenokarzinom	bilaterale Orchiektomie, dann Strahlentherapie, 2 Monate später nach Besserung radikale Mastektomie
Metastasen in Lunge, Proc. coracoideus re., Crista iliaca li., BWK 8 und 11	mäßig differenziertes Adenokarzinom	bilaterale Orchiektomie, dann Stilböstrol und Endoxan

Verlauf
Patient gestorben
Patient gestorben
Patient gestorben
Patient gestorben
rezidiv- und metastasenfrei
rezidiv- und metastasenfrei
unbekannt, da Patient verzogen
<u>Patient gestorben</u>
Patient gestorben
Patient gestorben
Patient gestorben
rezidiv- und metastasenfrei
rezidiv- und metastasenfrei
rezidiv- und metastasenfrei
rapide Verschlechterung des Befindens, Tod mit Lungenmeta- stasen
nach 5 Jahren beweglicher Knoten der linken Axilla, Exzi- sion, Endoxantherapie, nach weiteren 2 Jahren links Lun- genmetastasen, Ektomie des Oberlappens, nach 2 Jahren gu- ten Zustands geschwollene Lymphknoten in beiden Fossae su- praclaviculares, Gabe von Endoxan und Prednisolon; trotz <u>Fortschreitens der Krankheit Wohlbefinden</u>
Symptomatische Besserung, nach 24 und 30 Monaten neue Kno- chenmetastasen, jeweils Strahlentherapie, nach 54 Monaten Wachstum des Restknotens in der Brustnarbe, erfolgreich bestrahlt, nach 60 Monaten erneut Lokalrezidiv, Exzision, nach 7 Monaten Tod an einem metastasierenden Magenkarzinom

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
48	
24	
48	
24	
mindestens 120	
mindestens 84	
36	
48	
36	
6	
mindestens 24	
mindestens 12	
mindestens 12	
5	Klinefelter-Syndrom
mindestens 132	
74	später zusätzlich metastasierendes Magen- karzinom, das zum Tode führte

Fall-Nr. (Literaturverz. -Nr.)	Alter in Jahren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 98(100)	51	24	links	schmerzloser Knoten genau oberhalb der Brustwarze
F 99(68)	55	1	links	feste, fixierte Masse in der oberen äußeren Zone, darüberliegende Haut eingezogen und mit Grübchen
F 100(12)	71	1	1. rechts, 2. links	1. rechts 3cm große zystische Masse; 2. links 2,5 x 1cm großer Knoten mit schleimigem Inneren, synchron wachsend
F 101(92)	39	24	links	hinter der eingezogenen Mamille 2cm großer harter, beweglicher Tumor
F 102(69)	52		links	kleine feste Masse subareolar
F 103(69)	69		links	3x3cm große bewegliche Masse unterhalb der Areola, Brustwarzeneinziehung
F 104(104)	57	1	rechts	2x4cm große feste, subareolare Masse, Erythem und Einziehung der Mamille
F 105(29)	18	69	links	3cm großer beweglicher Knoten unter der Mamille
F 106(33)	78		rechts	
F 107(33)	47			

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
		nach 1 Jahr Serumkalzium 13mg/100ml; alkal. Phosphatase erhöht, saure Phosphatase normal
axillare Lymphknoten ohne Metastasen		Chromosomen 47 XXY; Hormone s. Tabelle 5!
1. rechts keine Lymphadenopathie; 2. links keine Angaben		
in der Axilla ein vergrößerter, nicht fixierter Lymphknoten tastbar, Metastasen in den parasternalen Lymphknoten		keine Östrogenüberproduktion, kein verminderter Östrogenabbau
keine Lymphadenopathie, keine Fernmetastasen	I	
bewegliche axillare Lymphknoten, keine Fernmetastasen	II	alkalische Phosphatase zur Zeit der Knochenmetastasen normal
1 axillarer Lymphknoten mit Tumormetastase		unauffällig
		Chromosomen 46 XY; Hormone s. Tabelle 5!

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
nach 1 Jahr lytische und blastische Metastasen in Becken und Rippen	duktales Adenokarzinom	radikale Mastektomie, danach Strahlentherapie
	Adenokarzinom, teils szirrhös, teils medullär	radikale Mastektomie
Thoraxaufnahme o. B. Szintigramm von Schädel und langen Röhrenknochen negativ	1. re. wenig differenziertes Karzinom vom medullären oder umschriebenen Typ; 2. li. gut differenziertes Karzinom	1. rechts Strahlentherapie; 2. links Strahlentherapie
Mammographie: intensiver maligner Tumorschatten von 1,5 cm Durchmesser, Mikrokalzifikation	Carcinoma anaplasticum adenomatousum partim scirrhosum	Mastektomie
	infiltrierendes Adenokarzinom	radikale Mastektomie
	infiltrierendes Adenokarzinom	einfache Mastektomie, post operationem Strahlentherapie
	tubuläres Karzinom	radikale Mastektomie, Hauttransplantation, dann Bestrahlung
	Adenokarzinom	einfache Mastektomie, Entfernung verdächtiger Lymphknoten aus beiden Axillae und der linken supraklavikulären Region, danach Strahlentherapie
	infiltrierendes duktales Karzinom	modifizierte radikale Mastektomie
	infiltrierendes duktales Karzinom	radikale Mastektomie, post operationem Strahlentherapie

Verlauf

nach 1 Jahr Knochenmetastasen, bilaterale Orchiektomie, subjektive Besserung, 9 Monate später erneut Skelettmetastasen, 8 Monate später deshalb elektive Adrenalektomie, 16 Monate subjektive Besserung, dann zunehmende Knochen-schmerzen, Analgesie und Kombinationschemotherapie

Strahlentherapie der Brustwand wegen Hautreaktion vorzeitig abgebrochen. Die Nachuntersuchung nach 20 Monaten erbrachte keine Hinweise auf Metastasen oder Rezidive; bald darauf Tod durch eine interkurrente Erkrankung

5 Jahre symptomfrei, dann Brustwandmetastase, Strahlentherapie, vollständige Rückbildung, 1 Jahr später Metastasen in Haut und Knochen, bilaterale Orchiektomie, Größenabnahme der Hautmetastasen, 18 Monate hormonale, Chemo- und Strahlentherapie, dann Hepatomegalie, keine Besserung durch Bestrahlung, Tod

9 Monate Wohlbefinden, dann LWS-, HWS- und Hüftmetastasen, Therapie mit Chlorambucil und Prednison

83 Monate symptomfrei, dann links Gynäkomastie bei mäßiger Obesitas, Mastektomie links, Röntgen-, Labor- und histologischer Befund unauffällig

mindestens 2 Jahre guter Zustand

prophylaktisch kontralateral subkutane Mastektomie: Epithel hyperplastisch bis dysplastisch; der Patient blieb mindestens 4 Jahre frei von Rezidiven und Metastasen

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
mindestens 48	
	Klinefelter-Syndrom, Gynäkomastie
21	histologisch verschiedene, synchron wachsende Karzinome
93	Bruder von F 103
mindestens 13	Bruder von F 102; 3 Jahre zuvor Adenokarzinom der Prostata
mindestens 89	durch Bestrahlung leichtes Armödem
	wegen einer Thymushyperplasie in den ersten 7 Lebenstagen 450 rd auf die vordere Brustwand(10x10cm)
mindestens 24	zusätzlich Gynäkomastie; FA: 2 Brüder mit Mammakarzinom; 1 Tante und 9 von 15 Cousins mit malignen Tumoren
mindestens 48	FA: Krebshäufung in der Familie; prophylaktische bilaterale Mastektomie bei den Söhnen von 23 und 26 Jahren zeigte Hyperplasie

Fall-Nr. Litera- turverz. -Nr.)	Alter in Jah- ren	Dauer der Anamnese in Monaten	Loka- lisa- tion	Lokalbefunde bei der Erst- untersuchung
F 108(106)	49	2	rechts	Pilzartige Masse über der Mamille, areolare Masse
F 109(105)	59	9	links	harte, schmerzlose Masse, im Umfang wachsend
F 110(41)	63		links	Klumpen unter dem linken Arm, Invasion der Haut

Metastasen bei der Diagnose	Klinisches Stadium	Laborbefunde
1 Lymphknoten in der rechten Axilla palpabel	IV	Bindungsstellen im Tumorgewebe positiv für Östradiol-17 β , Dihydrotestosteron, fraglich positiv für Progesteron, negativ für Testosteron
axillare Lymphknoten tumorfrei		
		Wangenschleimhautabstrich chromatin-positiv, Karyotyp XXY; Hormone s. Tabelle 5!

Röntgenbefunde	Histologie	Primäre Therapie
multiple lytische Läsionen im rechten Teil des Thorax, Kompressionsfraktur von L 5	infiltrierendes duktales Karzinom	bilaterale Orchiektomie, Strahlentherapie
	Kugelzellkarzinom	einfache Mastektomie
Thorax o. B.	schleimproduzierendes Adenokarzinom	radikale Mastektomie

Verlauf

nur kurz dauerndes Nachlassen der Schmerzen, deshalb Kombinations-Chemotherapie mit Vincristin, Zyklophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat und Prednison, vollständige Auflösung des Mammatumors und der axillaren Knoten, nicht aber der lytischen Läsionen, Verschwinden der Schmerzen

sechseinhalb Jahre guter Zustand, dann Kachexie, Tod an einem metastasierenden Magenkarzinom

6 Jahre symptomfrei, dann multiple pulmonale Knötchen und Gewichtsverlust in großem Ausmaß, über 27 Monate verschleppt, Probeexzision ergab metastasierendes Adenokarzinom von Brust oder Lunge, Strahlentherapie des Mediastinums

Überlebenszeit in Monaten	Besondere Bemerkungen
	zuvor rechts 26 Jahre Gynäkomastie
79	FA: Familiäre Krebshäufung, u. a. 1 Bruder an Mammakarzinom verstorben, 1 Tochter mit 26 Jahren vom Mammakarzinom geheilt
mindestens 108	Klinefelter-Syndrom; Körpergröße 173 cm, Spannweite der Arme 166 cm, kontralateral Gynäkomastie

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Amalric R., Spitalier J.-M.: Cancers du sein chez l'homme et gynécomasties. Bulletin pour l'étude de cancer 47:621-626, Paris 1960.
- (2) Andersen P. T., Pheils M. T.: Primary carcinoma of the male breast: A report of 16 cases in Australian ex-servicemen. The Australian and New Zealand Journal of Surgery 41:148-152, 1971.
- (3) Andrei A., Nobile F.: Sul cancro della mammella maschile (Casistica clinica; considerazioni etiopatogenetiche e terapia). Atti della accademia dei fisiocritici in Siena; Serie XIII,8:883-892, Siena 1960.
- (4) Bailey H., Love R.: Short Practice of Surgery, 15. Aufl.: 635, London 1971.
- (5) Bartel V. M., Wagner W., Adam G.: Zur Prognose des männlichen Mammakarzinoms. Zentralblatt für Chirurgie 96: 1163-1169, Leipzig 1971.
- (6) Bartel M. et al.: Ein Beitrag zum Paget-Karzinom der männlichen Brustdrüse. Österreichische Zeitschrift für Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit 27:79-82, Wien 1972.
- (7) Bauer D., Erickson R. L.: Male breast cancer. Klinefelter syndrome with prostatic, adrenal and mammary tumors. Northwest Medicine 54:472-476, 1955.
- (8) Benson W. R.: Carcinoma of the prostate with metastases to breast and testis. Cancer 10:1235-1245, Philadelphia 1957.
- (9) Berge T.: Metastases to the male breast. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica(A) 79:491-496, Kopenhagen 1971.
- (10) Berger R., May-Lewin F., Contesso G.: Cancer du sein et syndrome de Klinefelter. La Nouvelle Presse Médicale 2: 111, Paris 1973.
- (11) Bernheim R.: Le cancer du sein chez l'homme. La Nouvelle Presse Médicale 1:2765-2766, Paris 1972.
- (12) Brodie E. M., King E. R.: Histologically different, synchronous, bilateral carcinoma of the male breast(A case report). Cancer 34:1276-1277, Philadelphia 1974.
- (13) Buford C.: Carcinoma of the male breast. Journal of the National Medical Association 64:493-495, New York 1972.
- (14) Ciprut S., Roberts T. W., Volk H.: Paget's carcinoma of the male breast. A case report. Annals of Surgery 154: 1001-1004, Philadelphia 1961.
- (15) Classen J. N., Montague A. C. W., Wilgis S.: Cancer in the male breast. Archives of Surgery 100:66-67, Chicago 1970.

- (16) Coley G. M., Otis R. D., Clark W. E.: Multiple primary tumors including bilateral breast cancers in a man with Klinefelter's syndrome. *Cancer* 27:1476-1481, Philadelphia 1971.
- (17) Coley G. M. Kuehn P. G.: Paget's disease of the male breast. *American Journal of Surgery* 123:444-450, New York 1972.
- (18) Constable J. D., Lawrence J. H., Born J. L., Tobias C.A., Ariotti P. E., Sangalli F. F., Carlson R. C., Toch P.: Effect of alpha particle hypophysectomy on disseminated cancer of male breast. *J.A.M.A.* 174:1720-1723, Chicago 1960.
- (19) Cortese A. F., Cornell G. N.: Carcinoma of the male breast. *Annals of Surgery* 173:275-280, Philadelphia 1971.
- (20) Corwin J. H., Ferguson E. F., Moseley T., Willey E. N.: Carcinoma of the male breast. *Southern Medical Journal* 60:777-780, Birmingham(Ala.) 1967.
- (21) Crichlow R. W., Czernobilsky B.: Paget's disease of the male breast. *Cancer* 24:1033-1040, Philadelphia 1969.
- (22) Crichlow R. W.: Collective review: Carcinoma of the male breast. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 134:1011-1019, Chicago 1972.
- (23) Crichlow R. W., Kaplan E. L., Kearney W. H.: Male mammary cancer: An analysis of 32 cases. *Annals of Surgery* 175: 489-494, Philadelphia 1972.
- (24) Crichlow R. W.: Breast cancer in men. *Seminars in Oncology* 1:145-152, New York 1974.
- (25) Cuenca C. R., Becker K. L.: Klinefelter's syndrome and cancer of the breast. *Archives of Internal Medicine* 68: 656-663, New York 1968.
- (26) Dao T. L., Morreal C., Nemoto T.: Urinary estrogen excretion in men with breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 289:138-140, Boston 1973.
- (27) Davis H. L., Murray R. K., Korbitz B. C.: Breast carcinoma metastatic to the stomach. Report of a case in a male and review of an autopsy series. *American Journal of Digestive Diseases* 13:868-873, New York 1968.
- (28) Davis J. C., Wade A. P.: Discordant identical twins. III. Klinefelter's syndrome discordant for carcinoma of the breast. *The Practitioner* 209:380-383, London 1972.
- (29) Deutsch M., Altomare F. J., Mastrian A. S., Chervenak J. P.: Carcinoma of the male breast following thymic irradiation. *Radiology* 116:413-414, Syracuse(N. Y.) 1975.
- (30) Dodge O. G., Jackson A. W., Muldal S.: Breast cancer and interstitial-cell tumor in a patient with Klinefelter's syndrome. *Cancer* 24:1027-1033, Philadelphia 1969.

- (31) Donegan W. L., Perez-Mesa C. M.: Carcinoma of the male breast. A 30-year review of 28 cases. Archives of Surgery 106:273-279, Chicago 1973.
- (32) El-Gazayerli M. M., Abdel-Aziz A.-S.: On bilharziasis and male breast cancer in Egypt: A preliminary report and review of the literature. British Journal of Cancer 17:566-571, London 1963.
- (33) Everson R. B., Fraumeni J. F., Wilson R. E., Li F. P., Fishman J., Stout D., Norris H. J.: Familial male breast cancer. The Lancet 7949:9-12, London 1976.
- (34) Forman M.: Roentgenography of the male breast. American Journal of Roentgenology 88:1126-1134, Springfield(Ill.) 1962.
- (35) Geller J., Volk H., Lewin M.: Objective remission of metastatic breast carcinoma in a male who received 17-alpha hydroxy progesterone caproate (Delalutin). Cancer Chemotherapy Reports 14:77-81, Philadelphia 1961.
- (36) Gilbert J.: Carcinoma of the male breast. Surgery, Gynecology and Obstetrics 57:451-466, Chicago 1933.
- (37) Gleichmann H. G.: Die Beziehungen zwischen Gynäkomastie und Karzinom der Mamma. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin 8:567-570, Leipzig 1953.
- (38) Greening W. P., Aichroth P. M.: Cancer of the male breast. British Journal of Cancer 19:92-100, London 1965.
- (39) Gregl A., Yu D., Stankovic P., Nadrau C.: Klinische Symptomatik des Brustkrebses beim Mann. Medizinische Welt 4: 197-200, Stuttgart 1969.
- (40) Gregory I. L.: Bilateral cancer of the male breast. Case report. The Canadian Journal of Surgery 11:447-448, Toronto 1968.
- (41) Griesemer D. A.: Clinical conferences at the Johns Hopkins Hospital: Klinefelter syndrome and breast cancer. The Johns Hopkins Medical Journal 138:102-108, Baltimore 1976.
- (42) Gros C., Gautherie M., Bourjat P., Dalvit G.: Complémentarité des méthodes physiques dans l'exploration de l'épithélioma mammaire chez l'homme. Annales de Radiologie 17:775-784, Paris 1974.
- (43) Günther D., Hennemann H. M., Stoyanov D.: Das männliche Mammakarzinom. Der Radiologe 13:465-467, Berlin 1973.
- (44) Gupta R. L.: Carcinoma of the breast in a case of Klinefelter's syndrome. Indian Journal of Cancer 3:184-189, Bombay 1967.
- (45) Hanson E. L., Abramson S. F., Sage H. H., Grier W. R.: Complete remission of metastatic carcinoma of male breast following simultaneous adrenalectomy and orchidectomy. New York State Journal of Medicine 71:670-671, New York 1971.

- (46) Harnden D. G., Maclean N., Langlands A. O.: Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. *Journal of Medical Genetics* 8:460-461, London 1971.
- (47) Hartmann A. W., Magrish P.: Carcinoma of breast in children. Case report: Six-year-old boy with adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 141:792-798, Philadelphia 1955.
- (48) Heinze H.-G., Büll U. in: Lissner J., Hug O.: *Münchener Radiologiescriptum zum Gegenstandskatalog II*, München 1974.
- (49) Hellman L. et al.: Estradiol production rates in man before and after orchiectomy for cancer. *Journal of Endocrinology* 46:113-114, Cambridge 1970.
- (50) Holleb A. I., Freeman H. P., Farrow J. H.: Cancer of male breast. Part I. *New York State Journal of Medicine* 68:544-553, New York 1968.
- (51) Holleb A. I., Freeman H. P., Farrow J. H.: Cancer of male breast. Part II. *New York State Journal of Medicine* 68:656-663, New York 1968.
- (52) Hudson M. J. K., Smart C. J.: Carcinoma of the male breast. *British Journal of Surgery* 61:440-444, Bristol 1974.
- (53) Huggins C., Taylor G. W.: Carcinoma of male breast. *Archives of Surgery* 70:303-308, Chicago 1955.
- (54) Jackson A. W., Muldal S., Ockey C. H., O'Connor P. J.: Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *British Medical Journal* 5429:223-225, London 1965.
- (55) Keddie N., Morris P. C.: Male breast tumors. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 124:332-336, Chicago 1967.
- (56) Keller A. Z.: Demographic, clinical and survivorship characteristics of males with primary cancer of the breast. *American Journal of Epidemiology* 85:183-199, Baltimore 1967.
- (57) Kennedy B. J., Kiang D. T.: Hypophysectomy in the treatment of advanced cancer of the male breast. *Cancer* 29:1606-1612, Philadelphia 1972.
- (58) Kent J. R. et al.: Plasma testosterone, estradiol and gonadotrophins in hepatic insufficiency. *Gastroenterology* 64:111-115, Baltimore 1973.
- (59) Krakovic M.: Maligne Tumoren der männlichen Brustdrüse. Bericht über 16 Beobachtungen. *Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie* 221:35-40, München 1974.
- (60) Krückemeyer K.: Dysplasien des Drüsenepithels bei Fibrosis mammae virilis. Beziehungen zum Karzinom. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 110:2798-2801, München 1968.
- (61) Lacassagne A.: Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *American Journal of Cancer* 27:217-228, New York 1936.

- (62) Leading Article: Cancer of the male breast. British Medical Journal 5447:1392, London 1965.
- (63) Li M. C., Janelli D. E., Kelly E. J., Kashiwabara H., Kim R. H.: Metastatic carcinoma of the male breast treated with bilateral adrenalectomy and chemotherapy. Cancer 25: 678-681, Philadelphia 1970.
- (64) Liechty R. D., Davis J., Gleysteen J.: Cancer of the male breast. Forty cases. Cancer 20:1617-1624, Philadelphia 1967.
- (65) Lowell D. M., Martineau R. G., Luria S. B.: Carcinoma of the male breast following radiation. Cancer 22:585-586, Philadelphia 1968.
- (66) Luft R., Olivecrona H.: Hypophysectomy in the management of neoplastic disease. Bulletin of the New York Academy of Medicine 33:5-16, New York 1957.
- (67) Lyall A.: Chorioncarcinoma of the testis with gynecomastia. Report of a case with early breast cancer. The British Journal of Surgery 34:278-280, Bristol 1947.
- (68) Lynch H. T., Kaplan A. R., Lynch J. F.: Klinefelter syndrome and cancer. A family study. J.A.M.A. 229:809-811, Chicago 1974.
- (69) Marger D., Urdaneta N., Fischer J. J.: Breast cancer in brothers. Case reports and a review of 30 cases of male breast cancer. Cancer 36:458-461, Philadelphia 1975.
- (70) Metzenthin B., Rehm A., Fishedick O.: Das Röntgenbild der männlichen Mamma. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 106:567-573, Berlin 1967.
- (71) Meyer-Laack H.: Männliche Mammakarzinome und ihre Beziehung zur Gynäkomastie. Strahlentherapie 87:67-76, München 1952.
- (72) Modan B., Mintz U., Finkelman J.: Male breast cancer in Israel. Selected epidemiological and clinical aspects. Journal of Chronic Diseases 23:55-60, London 1970.
- (73) Moss N. H.: Cancer of the male breast. Annals of the New York Academy of Sciences 114:937-950, New York 1964.
- (74) Nadel M., Koss L. G.: Klinefelter's syndrome and male breast cancer. The Lancet 2:366, London 1967.
- (75) Neifeld J. P., Meyskens F., Tormey D. C., Javadpour N.: The role of orchiectomy in the management of advanced male breast cancer. Cancer 37:992-995, Philadelphia 1976.
- (76) Nicolis G. L., Sabetghadam R., Hsu C. C., Sohval A. R., Gabrilove J. L.: Breast cancer after mumps orchitis. J.A.M.A. 223:1032-1033, Chicago 1973.
- (77) Norris H. J., Taylor H. B.: Carcinoma of the male breast. Cancer 23:1428-1435, Philadelphia 1969.
- (78) Nydick et al.: Gynecomastia in adolescent boys. J.A.M.A. 178:449-454, Chicago 1961.

- (79) O'Grady W. P., McDivitt R. W.: Breast cancer in a man treated with diethylstilbestrol. *Archives of Pathology* 88:162-165, Chicago 1969.
- (80) Panettiere F. J.: Cancer in the male breast. *Cancer* 34: 1324-1327, Philadelphia 1974.
- (81) Peltokallio P., Kalima T. V.: Malignant tumours of the male breast in Finland. A report of 51 cases. *British Journal of Cancer* 23:480-487, London 1969.
- (82) Péntek Z., Balogh J., Bakó B., Eliás S.: Mikrokalzifikationen im männlichen Mammakarzinom. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 123: 90-91, Stuttgart 1975.
- (83) Perlin E., McCoy J. L., Dean J. H., Herberman R. B.: Letter: Tumor-associated antigen in female and male breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 292: 45-46, Boston 1975.
- (84) Robinson F. W., Farha G. J.: Carcinoma of the male breast. *American Journal of Surgery* 113:394-400, New York 1967.
- (85) Robson M. C., Santiago Qu., Huang T. W.: Bilateral carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology* 28:897-902, Springfield 1968.
- (86) Roček V., Sery Z., Sera D., Komeniček O.: Verkalkungen beim männlichen Mammakarzinom. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 109:679, Stuttgart 1968.
- (87) Rosen P. P., Menendez-Botet C. J., Nisselbaum J. S., Schwartz M. K., Urban J. A.: Estrogen receptor protein in lesions of the male breast. A preliminary report. *Cancer* 37:1866-1868, Philadelphia 1976.
- (88) Sadoff L., Davidson W.: Urinary estrogen excretion in men with advanced cancer. *The New England Journal of Medicine* 289:863-864, Boston 1973.
- (89) Sandison A. T.: Male breast cancer in Klinefelter's syndrome. *British Medical Journal* 5433:521-522, London 1965.
- (90) Scheike O., Svenstrup B., Frandsen V. A.: Male breast cancer. II. Metabolism of oestradiol-17 β in men with breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry* 4:489-501, Oxford 1973.
- (91) Scheike O., Visfeldt J., Petersen B.: Male breast cancer. III. Breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* (A) 81:352-358, Copenhagen 1973.
- (92) Scheike O., Visfeldt J.: Male breast cancer. IV. Gynecomastia in patients with breast cancer. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* (A) 81:359-365, Copenhagen 1973.

- (93) Scheike O.: Male breast cancer. V. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *British Journal of Cancer* 28:552-561, London 1973.
- (94) Schmitt G., Scheffler J.: Das Karzinom der männlichen Brustdrüse unter besonderer Berücksichtigung therapeutischer und prognostischer Gesichtspunkte. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 96:931-937, Stuttgart 1971.
- (95) Schottenfeld D., Lilienfeld A. M., Diamond H.: Some observations on the epidemiology of breast cancer among males. *American Journal of Public Health* 53:890-897, New York 1963.
- (96) Sinner W.: Karzinome der männlichen Brustdrüse. Beobachtungen an 27 Fällen. *Zürcher Erfahrungen 1919 bis 1960. Strahlentherapie* 115:522-547, München 1961.
- (97) Sinner W.: Karzinome der männlichen Brustdrüse. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen 4:546-560, Düsseldorf 1967.
- (98) Sirtori C., Veronesi U.: Gynecomastia. A review of 218 cases. *Cancer* 10:645-654, Philadelphia 1957.
- (99) Slack R. W. T.: The survival rate of men with carcinoma of the breast. *British Journal of Surgery* 62:963-965, London 1975.
- (100) Stephens R. L., Muggia F. M.: Breast cancer in men. Report illustrating the value of endocrine ablation. *American Journal of Medicine* 57: 679-682, New York 1974.
- (101) Stephenson T. R., Gordon H. E.: Primary carcinoma of the male breast. *Archives of Surgery* 99:529-530, Chicago 1969.
- (102) Symmers W. S. T.: Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *British Medical Journal* 2:83-85, London 1968.
- (103) Tabár L. et al.: Verkalkungen im männlichen Brustkrebs. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 117:360-362, Stuttgart 1972.
- (104) Taxy J. B.: Tubular carcinoma of the male breast. Report of a case. *Cancer* 36:462-465, Philadelphia 1975.
- (105) Teasdale C., Forbes J. F., Baum M.: Letter: Familial male breast cancer. *The Lancet* 7955:360-361, London 1976.
- (106) Thompson E. B., Perlin E., Tormey D.: Steroid-binding proteins in carcinoma of human male breast. *American Journal of Clinical Pathology* 65:360-363, Philadelphia 1976.
- (107) Treves N., Holleb A. I.: Cancer of the male breast. A report of 146 cases. *Cancer* 8:1239-1250, Philadelphia 1955.

- (108) Treves N., Robbins G. F., Amoroso W. L.: Serous and serosanguineous discharge from the male nipple. Archives of Surgery 73:319-329, Chicago 1956.
- (109) Treves N.: The treatment of cancer, especially inoperable cancer, of the male breast by ablative surgery (orchiectomy, adrenalectomy and hypophysectomy) and hormone therapy (estrogens and corticosteroids); an analysis of 42 patients. Cancer 12:820-832, Philadelphia 1959.
- (110) Triska H.: Das Brustdrüsenkarzinom beim Manne. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen 4:535-545, Düsseldorf 1967.
- (111) Undeutsch W.: Das "männliche" Mammakarzinom. Münchener medizinische Wochenschrift 108:2443-2445, München 1966.
- (112) Vanderbilt P. C., Warren S. E.: Forty year experience with carcinoma of the male breast. Surgery, Gynecology and Obstetrics 133:629-633, Chicago 1971.
- (113) Vermeulen A., Rubens R., Verdonck L.: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. Journal of Clinical Endocrinology 34:730-735, Springfield 1972.
- (114) Visfeldt J., Scheike O.: Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. Cancer 32: 985-990, Philadelphia 1973.
- (115) Wainwright J. M.: Carcinoma of the male breast. Archives of Surgery 14:836-859, Chicago 1927.
- (116) Walach N., Hochman A.: Male breast cancer. Oncology 29: 181-189, New York 1974.
- (117) Wetchler B. B., Futterman S., Glatstein N., Papatestas A., Perlberg H. J.: Carcinoma of male breast. New York State Journal of Medicine 75:1226-1227, New York 1975.
- (118) Wetchler B. B. et al.: Carcinoma of the breast occurring in a husband and his wife: A brief communication. The Mount Sinai Medical Journal 42:205-206, New York 1975.
- (119) Willis R. A., Goldie W.: Papillary intra-epidermal carcinoma of the nipple and skin of the male breast. Journal of Pathology and Bacteriology 78:565-567, Edinburgh 1959.
- (120) Wolloch Y., Zer M., Dintsman M., Kozenitzky I.: Simultaneous bilateral primary breast carcinoma in the male. Israel Journal of Medical Sciences 8:158-162, Jerusalem 1972.
- (121) Wolloch Y., Dintsman M.: Primary carcinoma of the male breast. American Journal of Surgery 125:628-632, New York 1973.
- (122) Zumoff B., Fishman J., Cassouto J., Hellman L., Gallagher T. F.: Estradiol transformation in men with breast cancer. Journal of Clinical Endocrinology 26:960-966, Springfield 1966.

- (123) Nehme A. E.: Paget's disease of the male breast: A collective review and case report. *The American Surgeon* 42: 289-295, Philadelphia 1976.
- (124) Wilson S. E., Hutchinson W. B.: Breast masses in males with carcinoma of the prostate. *Journal of Surgical Oncology* 8:105-112, New York 1976.
- (125) Ribeiro G. G.: The results of diethylstilboestrol therapy for recurrent and metastatic carcinoma of the male breast. *British Journal of Cancer* 33:465-467, London 1976.
- (126) Langlands A. O., MacLean N., Kerr G. R.: Carcinoma of the male breast: Report of a series of 88 cases. *Clinical Radiology* 27:21-25, Edinburgh 1976.
- (127) Falardeau M., Rusnov M., Lesage R.: Maladie de Paget du sein chez l'homme. *The Canadian Journal of Surgery* 19: 324-327, Toronto 1976.
- (128) Giffler R. F., Kay S.: Small-cell carcinoma of the male mammary gland. A tumor resembling infiltrating lobular carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology* 66: 715-722, Philadelphia 1976.
- (129) Calabresi E., De Giuli G., Becciolini A., Giannotti P., Lombardi G., Serio M.: Plasma estrogens and androgens in male breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry* 7: 605-609, Oxford 1976.
- (130) Leclercq G., Verhest A., Deboel M. C., van Schoubroeck F., Mattheiem W. H., Heuson J. C.: Oestrogen receptors in male breast cancer. *Biomedicine* 25:327-330, Paris/Berlin 1976.
- (131) Meyskens F. L., Tormey D. C., Neifeld J. P.: Male breast cancer: a review. *Cancer Treatment Reviews* 3:83-93, London 1976.
- (132) Heidenreich W: Mammakarzinome bei Kindern und Jugendlichen. *Medizinische Klinik* 71:307-312, München 1976.
- (133) Brunet M., Hucher M., Boutros F., Berlie J.: La distribution de l'âge des cancers du sein chez l'homme est-elle bimodale? *Revue d'Epidémiologie et Santé Publique* 24:405-413, Paris 1976.
- (134) Brunet M., Janin M.-L., Berlie J.: Le cancer du sein chez l'homme. *La Nouvelle Presse Médicale* 6:721-724, Paris 1977.
- (135) Yogore M. G., Sudarshan S.: Small cell carcinoma of the male breast. Report of a case. *Cancer* 39:1748-1751, Philadelphia 1977.
- (136) Contesso G., Delarue J.-C., Guerinot F., May-Levin F., Bohuon C.: Récepteurs aux estrogènes et aux progestogènes en pathologie mammaire chez l'homme. *La Nouvelle Presse Médicale* 6:1951-1953, Paris 1977.

- (137) Satiani B., Powell R. W., Mathews W. H.: Paget's disease of the male breast. Archives of Surgery 112:587-592, Chicago 1977.
- (138) Jeelani G., Hussain A., Bhan B.: Simultaneous bilateral inflammatory medullary carcinoma of the male breast. International Surgery 62:147-148, Chicago 1977.
- (139) Gress R. E., Piantadosi C. A., Skubitz K. M., Hsu T.-H.: Breast carcinoma, thyroid carcinoma, and T_3 thyrotoxicosis in a male cretin. The Johns Hopkins Medical Journal 140:317-324, Baltimore 1977.

Für die großzügige Überlassung des Themas und die vielfache
Beratung bei der Ausarbeitung möchte ich Herrn Prof. Dr. med.
H. J. Karl auch an dieser Stelle meinen Dank zum Ausdruck
bringen.

Lebenslauf

Am 3. 11. 1951 wurde ich, Hans-Gerhard Steger, in München geboren. Meine Eltern sind der Bundesbahn-Oberamtsrat Markus Steger und die Hausfrau Rosl Steger.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in München, in den Jahren 1962 bis 1965 und 1968 bis 1971 das humanistische münchener Ludwigsgymnasium, in den Jahren 1966 und 1967 das Ignaz-Günther-Gymnasium in Rosenheim. 1971 absolvierte ich das Abitur am Ludwigsgymnasium München.

Im selben Jahr begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität. Ich legte 1972 das Vorphysikum, 1973 das Physikum, 1974, 1976 und 1977 den ersten, zweiten bzw. dritten Teil des Staatsexamens ab.

Am 28. 11. 77 begann mein Grundwehrdienst. Derzeit bin ich im Bundeswehr-Sanitätszentrum Neumünster beschäftigt.

